

# **Untersuchung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit arterieller Hypotonie**

Bystrík Čepiššák

---

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen  
Kinderspital  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

**Untersuchung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit  
arterieller Hypotonie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Bystrík Čepiššák  
aus  
Košice (Slowakei)

2018

---

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Conzen

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Alexandra Puchwein-Schwepcke

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2018

---

## *Meinen Eltern*

---

## Inhalt

Inhalt .....	5
Abbildungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
<b>1 Einleitung</b> .....	10
1.1 Frühgeburtlichkeit .....	10
1.1.1 Definition und Epidemiologie .....	10
1.1.2 Komplikationen .....	13
1.2 Arterielle Hypotonie bei unreifen Frühgeborenen .....	15
1.2.1 Bedeutung der Hypotonie .....	15
1.2.2 Ätiologie der Hypotonie .....	16
1.2.3 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen .....	17
1.2.4 Definition eines ausreichenden Blutdrucks.....	18
1.2.5 Therapie der Hypotonie.....	19
1.2.5.1 Volumensubstitution.....	20
1.2.5.2 Inotropika und Vasopressoren .....	20
1.2.5.3 Kortikosteroide.....	23
1.3 Mikrozirkulation.....	23
1.3.1 Allgemeine Aspekte der Mikrozirkulation.....	23
1.3.2 Diagnostische Möglichkeiten .....	25
1.4 Fragestellung.....	28
<b>2 Material und Methoden</b> .....	30
2.1 Patientenkollektiv.....	30
2.1.1 Einverständniserklärung .....	30
2.1.2 Rekrutierung.....	30
2.2 Studiendesign .....	31
2.2.1 Gruppeneinteilung .....	31
2.2.2 Analysierte Messzeitpunkte.....	32
2.2.3 Klinische Daten .....	32
2.3 Untersuchung der Mikrozirkulation.....	33
2.3.1 Technische Aspekte des SDF-Imaging .....	33
2.3.2 Messgerät und Versuchsaufbau .....	35
2.3.3 Durchführung der Messungen.....	36

---

2.4	Datenauswertung.....	38
2.4.1	Hardware .....	38
2.4.2	Software .....	38
2.4.3	Kalibrierung und Konfiguration der Microscan Analysis Software .....	38
2.4.4	Auswertung mittels Microscan Analysis Software (MAS) .....	39
2.4.5	Parameter der Mikrozirkulation.....	43
2.4.6	Statistische Auswertung.....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	45
3.1	Patientenkollektiv.....	45
3.2	Klinische Daten.....	47
3.2.1	Hypotonie Gruppe .....	47
3.2.1.1	Entwicklungen der Blutdrücke .....	49
3.2.2	Kontrollgruppe .....	50
3.2.2.1	Entwicklung der Blutdrücke .....	50
3.2.3	Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe.....	50
3.3	Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessung .....	52
3.3.1	Mikrozirkulation Hypotonie Gruppe .....	52
3.3.2	Mikrozirkulation Kontrollgruppe.....	53
3.3.3	Vergleich der Mikrozirkulation von Hypotonie Gruppe und Kontrollgruppe .....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	55
4.1	Studiendesign .....	55
4.2	Komplexität der Fragestellung .....	56
4.3	Klinische Anwendbarkeit von SDF Imaging .....	57
4.3.1	Qualitätssicherung der Bildaufnahme .....	57
4.3.2	Auswertung .....	58
4.3.3	Mikrozirkulatorische Parameter.....	59
4.4	Veränderung der Mikrozirkulation .....	62
4.4.1	Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe.....	63
4.4.2	Auswirkungen antihypotensiver Intervention auf die Mikrozirkulation.....	63
4.4.3	Dominanz der Jungen in der Hypotonie Gruppe.....	64
4.5	Ausblick .....	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	66
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	68
7.1	Klinische Daten der Hypotonie Gruppe.....	68
7.2	Klinische Daten der Kontrollgruppe.....	69

---

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Geschätzte Verteilung der Ursachen von 3,1 Mio. Todesfällen bei Neugeborenen in 193 Ländern im Jahr 2010 .....	11
<b>Abbildung 2:</b> Die Frühgeburtenraten in der Welt .....	12
<b>Abbildung 3:</b> Regulierung glatter Muskulatur von Blutgefäßen durch relaxierend und kontrahierend wirkende Mediatoren.....	18
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung des OPS-Verfahrens.....	27
<b>Abbildung 5:</b> Aufnahme der Mikrozirkulation mit der OPS- und der SDF-Techni.....	28
<b>Abbildung 6:</b> Funktionsprinzip der SDF Imaging Technik.....	33
<b>Abbildung 7:</b> Transdermales Bild der Mikrozirkulation.....	34
<b>Abbildung 8:</b> Die Fokustiefe wird durch die axiale Verschiebung des CCD-Sensors verändert. ....	35
<b>Abbildung 9:</b> Das MicroScan Video Mikroskop System.....	36
<b>Abbildung 10:</b> Durchführung des SDF-Messvorgangs.....	37
<b>Abbildung 11:</b> MAS Arbeitsoberfläche mit farblich markierten Gefäßen. ....	41
<b>Abbildung 12:</b> Oben „Microcirculatory Report“ die Zusammenfassung der Analyse; unten „Quadrant velocity classification“ Analyse einzelner Quadranten. ....	42
<b>Abbildung 13:</b> Zeitlicher Verlauf der Katecholamintherapie.....	48
<b>Abbildung 14:</b> Systole, Diastole und MAD der Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe .....	51



---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Säuglingssterblichkeit nach Geburtsgewicht und Alter .....	12
<b>Tabelle 2:</b> Therapie der Hypotonie nach Gestationsalter und Geburtsgewicht. ....	16
<b>Tabelle 3:</b> Charakteristika der Hypotonie Gruppe und der Kontrollgruppe zum Geburtszeitpunkt im Vergleich .....	46
<b>Tabelle 4:</b> Die Entwicklung von Systole, Diastole, MAD zur Lebensstunde 6-48 in der Hypotonie Gruppe .....	49
<b>Tabelle 5:</b> Die Entwicklung von Systole, Diastole, MAD zur Lebensstunde 6 und 48 in der Kontrollgruppe .....	50
<b>Tabelle 7a:</b> Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Hypotonie Gruppe .....	52
<b>Tabelle 7b:</b> Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Hypotonie Gruppe .....	52
<b>Tabelle 8a:</b> Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Kontrollgruppe .....	53
<b>Tabelle 8b:</b> Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Kontrollgruppe .....	53
<b>Tabelle 9:</b> Vergleich mikrozirkulatorischer Ergebnisse der Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe. ....	54
<b>Tabelle 10:</b> Klinische Daten der Hypotonie Gruppe .....	68
<b>Tabelle 11:</b> Klinische Daten der Kontrollgruppe .....	69

# 1 Einleitung

## 1.1 Frühgeburtslichkeit

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Eine Schwangerschaft dauert normalerweise 40 Wochen (280 Tage nach der letzten Regelblutung). Die WHO definiert eine Frühgeburt als die Geburt eines Säuglings vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW). [116]

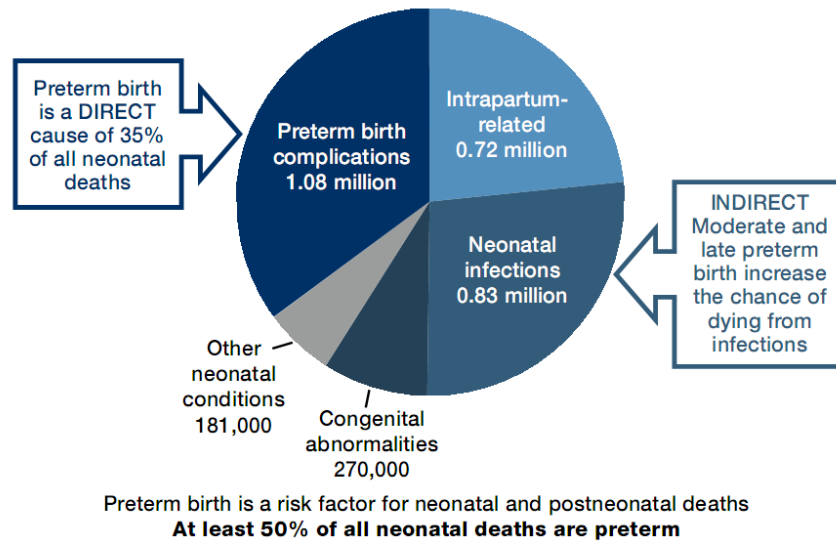
Man unterscheidet:

- **Frühgeburt:** Gestationsalter von 28 oder mehr vollendeten Wochen, jedoch weniger als 37 vollendeten Wochen
- **Extreme Frühgeburt:** Gestationsalter von weniger als 28 vollendeten Wochen (< 196 vollendeten Tagen)
- **Frühgeborenes mit niedrigem Geburtsgewicht (Low Birth Weight - LBW):** 1500 bis 2500g
- **Frühgeborenes mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (Very Low Birth Weight - VLBW):** 1499 bis 1000g
- **Frühgeborenes mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (Extremely Low Birth Weight -ELBW):** < 999g

### Epidemiologie

Dem Report „Born to Soon“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge kamen von 135 Millionen Kindern, die weltweit im Jahr 2010 geboren wurden, schätzungsweise 14,9 Millionen zu früh zur Welt, was einen Anteil von 11,1 Prozent ausmacht. Mehr als eine Million von ihnen sind gestorben. Die Zahl der Frühgeburten weltweit war noch nie so hoch, und in fast allen Ländern steigen die Frühgeburtenraten.

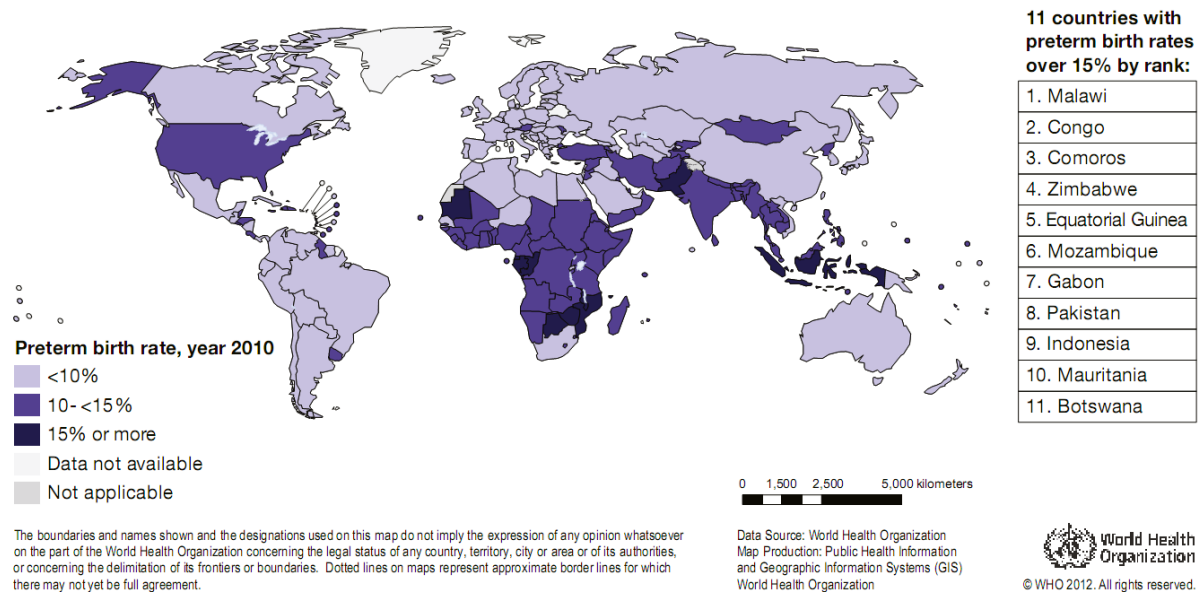
Frühgeburten sind damit weltweit für fast die Hälfte aller Todesfälle bei Neugeborenen verantwortlich. Als Todesursache bei Kindern unter fünf Jahren stehen sie nach der Lungenentzündung an zweiter Stelle.[1]



**Abbildung 1: Geschätzte Verteilung der Ursachen von 3,1 Mio. Todesfällen bei Neugeborenen in 193 Ländern im Jahr 2010 [1]**

Mehr als 85 Prozent aller Frühgeburten entfallen auf Entwicklungsländer. Allerdings sind auch Industriestaaten betroffen: In den USA und Kanada liegt der Frühgeburtenanteil mit 10,6 Prozent fast auf dem Niveau von Afrika.[1]

Auch in Deutschland ist seit den 1980er Jahren die Zahl der Frühgeburten wegen verschiedener Ursachen gestiegen. Im Jahr 2007 lag die Rate bei 7,1 % und im Jahr 2010 waren es laut der WHO 9,2% aller Geburten. [1, 2]



**Abbildung 2: Die Frühgeburtenraten in der Welt. [1]**

Positiv lässt sich vermerken, dass Dank der Entwicklung neonatologischer Versorgung in den letzten Jahrzehnten, die Mortalitätsrate der frühgeborenen Säuglinge deutlich gesenkt werden konnte. In den 1960er Jahren lag die Überlebensrate bei den Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW <999g) bei ca. 5% [3]. Im Jahr 1999 erreichte man in Deutschland bei dieser Gruppe von Säuglingen eine Überlebensrate von 64,7% [4].

Mit einem Geburtsgewicht von ... bis unter ... Gramm	Verstorbene je 1.000 Lebendgeborene (im Alter unter 1 Jahr)		
	1997	1999	Veränderung 1999 gegenüber 1997
Unter 1.000 g	360,3	353,3	-1,9%
1.000 g – 2.000 g	37,4	30,5	-18,4%
2.000 g – 2.500 g	9,9	8,4	-15,2%
Alle Gewichtsklassen	4,8	4,5	-6,3%

**Tabelle 1: Säuglingssterblichkeit nach Geburtsgewicht und Alter, 1997/1999**

**Quelle: Bundesministerium für Gesundheit 2001: 188 [4]**

Ein Geburtsgewicht unter 2.500g ist der am engsten mit der neonatalen Sterblichkeit verknüpfte Faktor. Demnach weisen Frühgeborene unter 1.000 g Geburtsgewicht ein sehr hohes Sterberisiko auf. Eine deutliche Senkung der Säuglingssterblichkeit in allen Geburtsgewichtsklassen zeigt sich im Vergleich der Jahre 1997 und 1999 (Tabelle 1).

Die Lebensdauer des Säuglings ist ein wichtiger Indikator für differenzierte Aussagen zur Säuglingssterblichkeit, wobei zwischen Frühsterblichkeit bei einer Lebensdauer des Säuglings bis zu 7 Tagen, Spätsterblichkeit bei 7 bis unter 28 Tagen, und Nachsterblichkeit bei 28 Tagen bis zum Ende des ersten Lebensjahres unterschieden wird. Frühsterblichkeit gefährdet vor allem untergewichtige, frühgeborene Säuglinge, Neugeborene mit angeborenen Fehlbildungen und solche, die unter den Folgen von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen leiden. Am deutlichsten konnte die Frühsterblichkeit in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden. [5]

Sowohl ein erhöhtes Sterberisiko, als auch gesundheitliche Probleme im ersten Lebensjahr, sowie häufigeres Auftreten des plötzlichen Kindstodes gehören zu den häufigsten Komplikationen bei untergewichtigen Säuglingen. Die besseren Überlebenschancen von sehr unreifen Frühgeborenen tragen zum Teil zu dem hohen Anteil schwerer Behinderungen bei Frühgeborenen bei. [4]

### **1.1.2 Komplikationen**

Der Anteil der extrem frühgeborenen Kinder, die überleben, steigt, was den medizinisch-technischen Fortschritten der letzten Jahrzehnte zu verdanken ist. Allerdings erhöhen sich die Risiken von bleibenden kognitiven oder körperlichen Beeinträchtigungen entsprechend der Unreife des geborenen Kindes.

Bei der Morbidität differenziert man zwischen Komplikationen, die direkt nach der Geburt auftreten, Entwicklungsstörungen in den ersten Lebensjahren, sowie einer gravierenden lebenslangen Behinderung. Schwere Komplikationen, die unmittelbar nach der Geburt auftreten, betreffen meist Gehirn, Darm und Lunge. [9]

Zu den häufigsten Komplikationen zählen:

### **Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)**

Unter dem Begriff „intraventrikuläre Hirnblutung“ (IVH) werden hämorrhagische Infarzierungen des Hirnparenchyms sowie Blutungen in den Ventrikel und in die germinale Matrix zusammengefasst. Sie treten bei 20–25 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 30 Schwangerschaftswochen beziehungsweise < 1500 g Geburtsgewicht auf. Diese entstehen unter Anderem durch Reperfusion nach Ischämie und verursachen schwerwiegende und bleibende neurokognitive Beeinträchtigungen bei sehr unreifen Frühgeborenen. [117-120]

### **Persistierender Ductus arteriosus (PDA)**

Zu den häufigsten kardialen Pathologien gehört der persistierende Ductus arteriosus. Bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW) kommt es zu einem spontanen, dauerhaften Ductusverschluss in nur 34% der Fälle. Mit höherem Gestationsalter und Geburtsgewicht steigt die Häufigkeit eines spontanen Ductusverschlusses. [121] Veränderte postnatale Druckverhältnisse im kleinen und großen Kreislauf bewirken durch den persistierenden Ductus einen Links-zu-Rechts Blutfluss. Ohne Therapie kann der persistierende Ductus arteriosus zu pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz und zum Tod führen. [122]

### **Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**

Die häufigste akute Erkrankung des Magen-Darm-Traktes ist die nekrotisierende Enterokolitis. Sie tritt hauptsächlich in der zweiten bis vierten Lebenswoche sehr unreifer Frühgeborener auf. Die Häufigkeitsverteilung korreliert stark mit dem Gestationsalter. Etwa 5-10% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g sind betroffen. [123, 124]

### **Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (RDS, respiratory distress syndrome)**

Das RDS gehört zu den häufigsten Todesursachen des Neugeborenen. Es zeichnet sich durch einen primären Surfactantmangel in einer strukturell unreifen Lunge aus, woraus sich die typischen klinische Symptome wie Tachy- und/oder Dyspnoe, Zyanose, sowie expiratorisches Stöhnen ergeben. [126, 127]

### **Frühgeborenenretinopathie (ROP, Retinopathy of prematurity)**

Nahezu alle Frühgeborene, die ein Gestationsalter von weniger als 26 Wochen aufweisen, entwickeln eine Frühgeborenenretinopathie unterschiedlichen Grades. Das Gestationsalter bei der Geburt, Geburtsgewicht, sowie die Dauer und Intensität einer postnatalen Sauerstoffgabe zählen zu den Risikofaktoren der Retinopathie. [9, 125]

Neben den früh erkennbaren motorischen oder geistigen Entwicklungsstörungen zeigen sehr kleine Frühgeborene in Kindergarten und Schule häufiger Verhaltensstörungen wie z.B. Aufmerksamkeitsstörungen und später Lernschwierigkeiten. [10] Schulprobleme treten bei ihnen deutlich häufiger auf als bei reif geborenen Kindern: knapp 20 % besuchen eine Sonderschule, 30 % wiesen auch in der Regelschule Lernschwierigkeiten auf und 30 % zeigten Verhaltensauffälligkeiten. [11]

## **1.2 Arterielle Hypotonie bei unreifen Frühgeborenen**

### **1.2.1 Bedeutung der Hypotonie**

Systemische Hypotonie ist eine relativ häufige Komplikation der Frühgeburt und betrifft etwa ein Drittel der Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW: 1499 bis 1000g ). [13] Al-Aweel et al. zeigt in einer Studie mit 1507 Frühgeborenen die zwischen der 23. und 28. Schwangerschaftswoche geboren worden sind, dass bis zu 93% der Säuglinge mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW: < 999g ) wegen arterieller Hypotonie behandelt

werden. [14] Die Tabelle 2 veranschaulicht, wie die Inzidenz und Therapie der Hypotonie mit steigendem Gestationsalter und steigendem Geburtsgewicht abnimmt.

	<b>Zahl der Kinder (n = 1387)</b>	<b>Ohne Therapie, % (n = 249)</b>	<b>Mit Therapie, % (n = 1138)</b>
<b>Gestationsalter, Woche</b>			
<b>23</b>	85	7	93
<b>24</b>	246	10	90
<b>25</b>	289	16	84
<b>26</b>	338	18	82
<b>27</b>	429	27	73
<b>Geburtsgewicht, g</b>			
<b>&lt; 750</b>	564	13	87
<b>751–1000</b>	570	16	84
<b>1001–1250</b>	230	34	66
<b>&lt; 1250</b>	23	35	65

**Tabelle 2: Therapie der Hypotonie nach Gestationsalter und Geburtsgewicht. [14]**

Bei diesen hypotonen Frühgeborenen ist das Risiko einer zerebralen Schädigung erhöht. Insbesondere kann es zu intraventrikulären Blutungen und periventrikulärer Leukomalazie kommen. [15] Darüber hinaus kann eine schwere Hypotonie zu Nieren- und Leberschäden führen, sowie eine nekrotisierende Enterokolitis verursachen. [16]

### **1.2.2 Ätiologie der Hypotonie**

Die Ätiologie der neonatalen Hypotonie ist vielfältig, es können gleichzeitig mehrere Ursachen bestehen, und die Behandlung solcher Säuglinge stellt eine große Herausforderung



dar. Folglich ist es essentiell, die wesentlichen Aspekte der Entwicklung und Physiologie des kardiovaskulären Systems zu verstehen. [17]

Meist ist nicht die absolute Hypovolämie die primäre Ursache der Hypotonie bei Neugeborenen, sondern eher die myokardiale Dysfunktion und eine eingeschränkte Regulierung des peripheren vaskulären Tonus. [18]

### **1.2.3 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen**

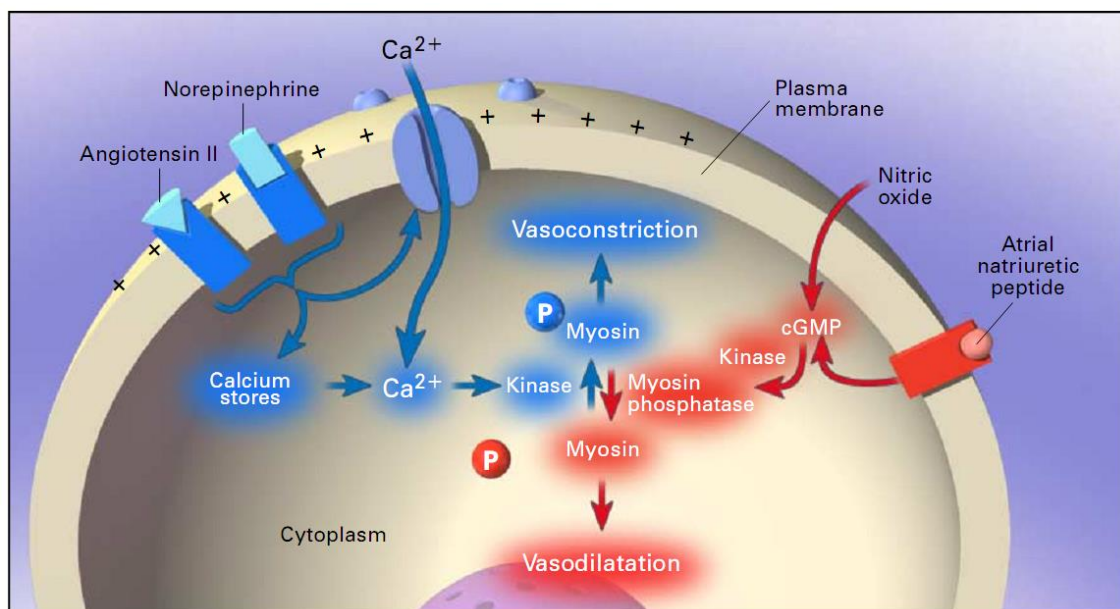
Bei der Geburt wird der Blutdruck und das neonatale Herz-Kreislauf-System durch mehrere Faktoren bestimmt: die Vorlast (die Blutmenge, welche die Ventrikel kurz vor der Kontraktion dehnt); die Nachlast (der Gefäßwiderstand der peripheren und zentralen Blutgefäße, und die ventrikulären Masse); die Kontraktilität (die intrinsischen Fähigkeit des Myokards sich zu kontrahieren) und die Herzfrequenz. Sowohl das fetale als auch das neugeborenen Herz zeigt eine komplizierte Wechselwirkung zwischen Vorlast, Nachlast und Herzkontraktilität. Die Herzleistung kann sich deutlich verschlechtern, wenn die Vorlast und die Kontraktilität nicht mit der Nachlast abgestimmt sind. Außerdem wird die Herzleistung signifikant durch die Frequenz der Kontraktion beeinflusst.[18]

Durch den dramatischen Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction bei der Geburt werden die funktionellen Reserven des Herzens weitgehend erschöpft und es besteht wenig Potential für einen weiteren Anstieg der Herzleistung. Bald nach der Geburt sinkt langsam das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz, die Kontraktionsfähigkeit steigt mit dem zunehmendem postnatalen Alter, das Herz erlangt größere funktionelle Reserven und schafft es effizienter auf die Belastungen des neonatalen und postneonatalen Lebens zu reagieren. [18]

Auf der subzellulären Ebene unterscheidet sich das Myokard von Neugeborenen wesentlich von dem reifen Myokard, insbesondere im Fehlen des sarkoplasmatischen Retikulums und einem schlecht ausgebildetem oder fehlendem T-Tubulus-System. Die Myofibrillen sind kürzer, mehr abgerundet und relativ unorganisiert, mit einer viel höheren Zahl von Mitochondrien. Der Herzmuskel enthält viel mehr faseriges, nicht-kontraktilen Gewebe und die sympathische Innervation ist nur begrenzt vorhanden. Trotz dieser Einschränkungen arbeitet der neonatale Myokard auf einem sehr hohen funktionalen Niveau, mit einem viel

höherem Herzzeitvolumen als bei älteren Personen, und arbeitet daher mit beinahe maximaler Leistung mit sehr kleinen kontraktile Reserven. [17, 19]

Der Blutdruck wird im großen Maß durch den Tonus peripherer Blutgefäße determiniert. Die glatte Muskulatur der Blutgefäße wird durch eine Vielzahl von Endothel produzierten Substanzen reguliert. Die Gesamtwirkung ergibt sich aus dem Zusammenspiel verschiedener relaxierend oder kontrahierend wirkender Mediatoren (Abbildung 3). So kann im Rahmen einer Sepsis die Überproduktion von Stickstoffmonoxid (durch induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase) eine pathologische Vasodilatation bewirken, und zu Hypotonie führen. Ähnliche Wirkung haben auch andere biologische Mediatoren, wie z.B. Eikosanoide, Endothelin und Katecholamine. [18, 20]



**Abbildung 3: Regulierung glatter Muskulatur von Blutgefäßen durch relaxierend und kontrahierend wirkende Mediatoren. [20]**

### 1.2.4 Definition eines ausreichenden Blutdrucks

Als ausreichend hoch kann man den Blutdruck bezeichnen, wenn alle Zellen des Körpers und besonders die des Gehirns, bedarfsgerecht mit genügend Sauerstoff und Substrat versorgt werden. Bei unreifen Frühgeborenen ist es aber praktisch unmöglich, den tatsächlichen metabolischen Bedarf der Körperzellen zu quantifizieren. So ist es auch nicht möglich zu

differenzieren, ob ein vorgegebener Blutdruck im Sinne obiger Definition als ausreichend zu bewerten ist. Es gibt also auf die Frage „Was ist ein ausreichender Blutdruck bei einem Frühgeborenen?“ keine klare Antwort, die wissenschaftlich begründet, verbindlich und in die klinische Praxis umsetzbar wäre. Es besteht zwar die Einigkeit, dass ein unter einen bestimmten Wert abgefallender Blutdruck angehoben werden sollte – man ist sich jedoch nicht darüber einig, um welchen Wert es sich dabei konkret handeln sollte. [21]

In den Kliniken orientiert man sich im Alltag entweder an vorliegenden Referenzwerten oder an klinischen Gesichtspunkten und laborchemischen Befunden. Bei den alters- bzw. gewichtsbezogenen Referenzwerten, die in Kontrollgruppen von gesunden Frühgeborenen gemessen wurden, nimmt man an, dass sie ausreichend für eine angemessene Gewebsperfusion seien. Die häufig angewendeten „Daumenregeln“ sind zwar leicht zu merken, können aber wissenschaftlich nicht belegt werden. Bei Frühgeborenen <31 Schwangerschaftswoche (bzw. <1000g Körpergewicht) wird ein Blutdruckmittelwert von 30 mmHg als Grenzwert festgelegt, der nicht unterschritten werden sollte. Eine zweite „Daumenregel“ beinhaltet, dass das Gestationsalter in abgeschlossenen Wochen der Untergrenze eines adäquaten arteriellen Mitteldrucks entspricht. Leider sind auch die vordergründig beachteten klinischen Symptome, die auf geringe globale Gewebsdurchblutung hindeuten, kein verlässlicher Hinweis für eine Mangelperfusion des Gewebes. Denn Schäden durch Hypoxie und Minderperfusion können bereits entstehen, bevor klinisch messbare Veränderungen feststellbar sind. [21-24]

### **1.2.5 Therapie der Hypotonie**

Bei der Therapie der Hypotonie ist das Hauptziel, eine ausreichende Hämodynamik und Organ- / Gewebsperfusion der Säuglinge zu erreichen. [25, 26]

Bevor die Behandlung des Neugeborenen eingeleitet wird, sollte nicht nur der Blutdruck, sondern auch der Herz-Kreislauf-Status umfassend beurteilt werden. Eine sorgfältige klinische Untersuchung sollte die Beurteilung der Herzfrequenz, peripherer Durchblutung und Urinausscheidung beinhalten. Andere Faktoren, welche die Sauerstoffversorgung beeinträchtigen können (z.B. Hypoxämie, und/oder Anämie), sollten gesucht und behandelt werden. Eine erhöhte Laktat-Konzentration im Plasma kann auf schlechte

Sauerstoffversorgung des Gewebes hinweisen. Die Echokardiographie kann nützliche Informationen über die Herzleistung / -kontraktilität, pulmonale Hämodynamik und duktalem Shunt liefern. [27]

Derzeitige Behandlung der Hypotonie bei Frühgeborenen umfasst die Anwendung von Volumensubstitution, Inotropika, Vasopressoren und Kortikosteroiden. [28]

### **1.2.5.1 Volumensubstitution**

Die Volumensubstitution ist häufig der erste Behandlungsschritt bei hypotonen Säuglingen und soll der vermuteten Hypovolämie entgegenwirken. Doch in den meisten Fällen ist das zirkulierende Blutvolumen normal und die Behandlung zeigt nur minimale, oder keine Wirkung. Die Hypovolämie kommt nur selten vor, zum Beispiel als Folge des Fetofetalen Transfusionssyndroms oder bei Blutverlust im Rahmen einer Blutung. [17, 29, 30] Volumengabe bei nicht hypovolämischen Säuglingen kann sich möglicherweise negativ auswirken. In einer Beobachtungsstudie hat Goldberg et al. einen Zusammenhang zwischen schneller Volumenexpansion und den intraventrikulären Blutungen gezeigt. [31]

Unerwünschte neurologische Folgen wurden auch bei Frühgeborenen beobachtet, die Kolloid-Infusionen bekommen haben. Und multiple Volumen-Boli werden mit erhöhter Mortalität assoziiert. Es gibt daher keine physiologische Begründung und keine empirische Evidenz, welche die Volumensubstitution bei hypotonen Frühgeborenen rechtfertigen würde. [17, 32, 33]

### **1.2.5.2 Inotropika und Vasopressoren**

Inotrope Substanzen und Vasopressoren werden seit vielen Jahren zur Therapie der systemischen Hypotonie angewendet. Allerdings sind nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt worden, die sich mit der Wirksamkeit dieser Substanzen beschäftigen und keine von ihnen konnte klare mittel- bis langfristige Vorteile einer Therapie zeigen. [27, 34]

Die Klassifizierung dieser Substanzen in Inotropika und Vasopressoren dient dazu, sie nach ihrem wesentlichen Wirkmechanismus zu unterscheiden, wenn auch einige, wie z.B. Dopamin und Adrenalin, je nach der Dosierung beide Effekte zeigen können. Mit den entwicklungsbedingten Unterschieden der Reifung kann die Expression und Verteilung adrenerger und dopaminerger Rezeptoren variieren und dadurch auch die beobachteten kardiovaskulären Wirkungen dieser Mittel.[35]

Die am häufigsten bei Neugeborenen verwendeten inotrope Substanzen sind die Katecholamine (Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin,); ihre Wirkung ist rezeptorvermittelt. Die adrenergen Rezeptoren werden in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren unterteilt, mit den Untergruppen  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -,  $\beta 1$ - und  $\beta 2$ -Adrenozeptoren. Die postsynaptischen  $\alpha 1$ -Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt und führen über die Aktivierung der Phospholipase C zur Bildung der Second Messenger Inositoltrisphosphat (IP3) und Diacylglycerin (DAG); lokalisiert sind sie insbesondere im Myokard und Gefäßsystem. Die Stimulation der  $\alpha 1$ -Rezeptoren hat eine positiv inotrope Wirkung am Myokard und erhöht den Gefäßtonus, was zu einer Erhöhung des Blutdrucks und der Nachlast führt. Die präsynaptischen  $\alpha 2$ -Rezeptoren sind an der Regulierung der Freisetzung von Noradrenalin beteiligt und vermitteln eine Erhöhung des Gefäßtonus.

Die  $\beta 1$ -Rezeptoren befinden sich vor allem im Herzen und führen über die G-Protein-Aktivierung zu einem erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegel, was eine erhöhte Kontraktilität (positive Inotropie) und erhöhte Herzfrequenz (positive Chronotropie) zur Folge hat. Die  $\beta 2$ -Rezeptoren sind hauptverantwortlich für die Relaxation der glatten Muskulatur und führen zur Bronchodilatation. [17]

### **Dopamin**

Dopamin ist die am häufigsten verwendete Substanz zur Therapie der neugeborenen Hypotonie. Es ist ein endogenes Katecholamin und eine Vorstufe von Noradrenalin, mit sympathomimetischen Eigenschaften. Die komplexe kardiovaskuläre Wirkung besteht einerseits in der direkten Stimulierung der dopaminerger und adrenerger Rezeptoren und andererseits, nach der Umwandlung in Noradrenalin, in der Stimulierung der adrenerger Rezeptoren. Die kardiovaskuläre Wirkung von Dopamin ist dosisabhängig und hängt von seiner Gesamtbilanz und von der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptor-Agonist-Aktivität ab. Bei

niedriger Dosierung überwiegt der dopaminerge Effekt, während der beta- und alpha- Effekt sich zunehmend bei höherer Dosierung bemerkbar macht. Dopamin erhöht den Blutdruck durch die Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstands (periphere Vasokonstriktion) und/oder durch die Erhöhung der Herzleistung (erhöhte kardiale Kontraktilität und Herzfrequenz). [35, 36]

### **Dobutamin**

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, das eine chemische Ähnlichkeit mit Dopamin hat, aber im Gegensatz zu diesem besitzt Dobutamin keine dopaminerge Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren. Es stimuliert sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Rezeptoren, aber relativ  $\beta_1$ -kardioselektiv mit geringerer Affinität zu peripheren  $\alpha_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. Dobutamin erhöht die Herzkontraktilität, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen mit nur geringer Wirkung auf den Blutdruck. Es ist ein wirksames Mittel bei neugeborenen Hypotonie die begleitet ist von myokardialer Dysfunktion und niedriger Herzleistung. Wegen der Tendenz, den systemischen Gefäßwiderstand zu verringern, ist die Anwendung bei Neugeborenen mit pathologischer Vasodilatation (z.B. bei einer Sepsis) kontraindiziert. [37, 38]

### **Adrenalin und Noradrenalin**

Adrenalin ist ein endogenes Katecholamin mit direkter  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerger Wirkung, das im Nebennierenmark gebildet und bei Stress freigesetzt wird. Bei niedriger Dosierung überwiegt der  $\beta_1$  und  $\beta_2$ -Effekt, was zu einer verbesserten Kontraktilität und peripheren Vasodilatation führt. Bei höheren Dosierungen verursacht zusätzliche Stimulation der  $\alpha$ -Rezeptoren periphere Gefäßverengung und erhöhten systemischen Gefäßwiderstand.

Es sind nur wenige Arbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Neugeborenenversorgung veröffentlicht worden, trotzdem wird Adrenalin oft bei Wiederbelebung von Neugeborenen und bei refraktärer Hypotonie eingesetzt. Zu den möglichen Nebenwirkungen von Adrenalin gehört eine übermäßige periphere Gefäßverengung, die zu einem verminderten Herzzeitvolumen und gestörter Perfusion, Tachyarrhythmie und Extravasationen führen kann. [27, 39]

Noradrenalin ist ein endogener Neurotransmitter, der in den peripheren adrenergen Nervenendigungen freigesetzt wird. Es wird manchmal bei Erwachsenen und in der pädiatrischen Intensivmedizin bei Fällen eingesetzt, wenn periphere Vasodilatation und Hypotonie gemeinsam auftreten, beispielsweise beim septischen Schock. In der Neugeborenenversorgung wird es nur selten verwendet. [27]

### **1.2.5.3 Kortikosteroide**

Relative oder absolute Nebennierenrindeninsuffizienz wird zunehmend als eine Ursache der Hypotonie bei den Frühgeborenen erkannt. Die erkrankten Säuglinge haben eine erniedrigte Cortisol-Konzentration im Nabelschurblut und eine eingeschränkte Fähigkeit, die Cortisolproduktion als Reaktion auf Stress zu erhöhen. Glucocorticoide erhöhen die  $\beta$ -Rezeptor-Expression im kardiovaskulären System, die Ansprechbarkeit auf zirkulierende Katecholamine steigt, wodurch der Gefäßtonus und die myokardiale Kontraktilität erhöht werden.[40-42] Moise et al. konnte zeigen, dass eine pränatale Corticosteroid-Exposition die Blutdruckwerte bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht positiv beeinflussen kann.[43]

## **1.3 Mikrozirkulation**

### **1.3.1 Allgemeine Aspekte der Mikrozirkulation**

Die Mikrozirkulation ist definiert als Blutzirkulation mit Austauschvorgängen zwischen Blut und Interstitium im Bereich der Endstrombahn.[44] Diese besteht aus den kleinsten arteriolen, kapillären und venolären Gefäßen des Körpers (Durchmesser  $<300\text{ }\mu\text{m}$ ) und stellt die größte endotheliale Oberfläche ( $>0,5\text{ km}^2$ ) unseres Körpers dar. Verschiedenste Zelltypen, wie Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Erythrozyten und Leukozyten, interagieren in diesem funktionellen System. Die Struktur und Funktion der Mikrozirkulation

ist sehr heterogen und in einzelnen Organsystemen verschieden. Die Hauptaufgaben bestehen darin, das Gewebe mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen, sowie dem Transport von Medikamenten zu den Zielorganen und der Beteiligung an immunologischen Vorgängen. Dabei muss die mikrovaskuläre Perfusion regional sowohl an den metabolischen Bedarf der Zellen, als auch an den Blutfluss des Organs angepasst werden. Das mikrozirkulatorische Gefäßbett sollte dabei nicht als passives Versorgungssystem betrachtet werden. Es hat zentrale regulatorische Aufgaben. [45-49]

Die Regulationsmechanismen der mikrozirkulatorischen Durchblutung kann man in myogene (bei Stress und Beanspruchung), metabolische (abhängig von O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, Laktat und Wasserstoffionen) und neurohumorale Mechanismen unterteilen.[48]

Über Änderungen des Gefäßwiderstands regulieren die Arteriolen sowohl den Sauerstofftransport als auch den Blutfluss. Dabei verbrauchen sie einen hohen Anteil an Sauerstoff. Der gleiche Mechanismus bewirkt darüber hinaus, dass die Organperfusion regional dem Bedarf der Zellen angepasst wird. Von zentraler Bedeutung sind bei diesen Regulationsmechanismen die mikrovaskulären Endothelzellen. Über Zell-Zell-Kontakte werden vasodilatatorische Stimuli von kapillären und postkapillären Venolen zu arteriolen Endothelzellen übermittelt. Dort bewirken sie die Reduktion des Gefäßwiderstands, wodurch der regionale Blutfluss erhöht wird. [45, 50-52]

Bei der Autoregulation des mikrovaskulären Gefäßtonus spielen das Stickstoffmonoxid-(NO)-System und die induzierbare NO-Synthetase (iNOS) eine entscheidende Rolle. Ebenso bedeutsam ist bei der Anpassung der regionalen Perfusion die Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP; einem potenten Vasodilatator) aus Erythrozyten bei Hypoxie. [45, 53, 54]

Für eine adäquate nutritive Versorgung des Gewebes, welche eine normale Organfunktion gewährt, ist die Mikrozirkulation von großer Bedeutung. Bei akuten Vorgängen, wie Sepsis und Schock, oder chronischen, wie Diabetes mellitus oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, konnten Veränderungen der kleinen Gefäße und funktionelle Störungen wie z. B. Permeabilitätsstörungen der Endothelmembran nachgewiesen werden. [55, 56] Bei Sepsis-Patienten konnten De Backer et al. häufige Veränderungen des Blutflusses aufzeigen. Diese gehen mit einer Verminderung der Gefäßdichte und reduzierter Anzahl perfundierter kleiner Gefäße (< 20 µm) einher. Patienten mit schlechtem Outcome wiesen dabei eine deutlichere Minderperfusion und Verminderung der Gefäßdichte vor. [57]



Einige Studien zeigen, dass arterielle Hypertonie oft mit verminderter Gefäßdichte und einem höheren Anteil kleiner Gefäße assoziiert ist. [58, 59]

### **1.3.2 Diagnostische Möglichkeiten**

Moderne technologische Entwicklungen ermöglichen heute die direkte Beurteilung der Mikrozirkulation am Patienten.[45] Einige wichtige diagnostische Methoden werden im Folgenden beschrieben:

#### **Laser-Doppler-Fluxometrie (LDF)**

Bei LDF wird monochromatisches Laserlicht einer definierten Frequenz in das zu untersuchende Gewebe emittiert, dort gestreut, und die reflektierten Anteile von einem Photodetektor erfasst. Trifft der Laserstrahl auf unbewegte Strukturen (z. B. Gefäßwänden), ändert sich seine Richtung, nicht aber seine Frequenz. Trifft hingegen das Laserlicht auf bewegte Objekte (z. B. Erythrozyten), kommt es zu einer Verschiebung der Frequenz („Doppler-Effekt“). Die LDF ist eine nichtinvasive Methode, die leicht und schnell anzuwenden ist. Nachteile sind die geringe Eindringtiefe des Laserstrahls von nur ca. 1 mm, die große Variabilität der Messwerte und das Fehlen von Absolutwerten, was einen interindividuellen Vergleich erschwert. [45]

#### **Venöse Kompressionsplethysmographie**

Das Messprinzip beruht auf der Registrierung von der Umfangsänderung einer Extremität nach venöser Stauung mit einer Manschette proximal der Messstelle, dabei wird der mikrovaskuläre hydrostatische Druck erhöht. Aus diesen Daten kann der Blutfluss berechnet werden. Nachteile sind die lange Untersuchungsdauer und Anfälligkeit für Bewegungsartefakte. [45]

## **Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)**

Mit dieser optischen Methode kann man die Änderungen in den Konzentrationen von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin im Gewebe und die Sauerstoffsättigung im Blut messen. Eingesetzt wird Laserlicht mit Wellenlängen zwischen 650 und 1000 nm, das vom Gewebe unterschiedlich absorbiert wird. [60]

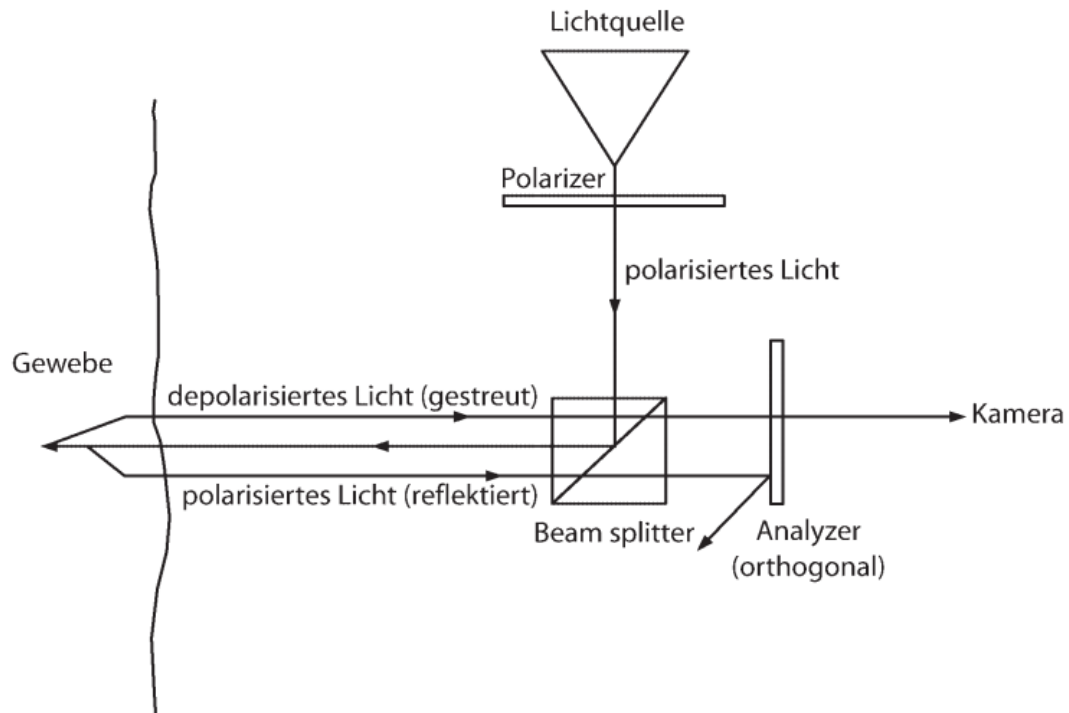
## **„Invasive“ Intravitalmikroskopie**

Es ist eine Methode, mit der eine direkte Beobachtung von Gefäßen möglich ist. Da aber eine systemische Applikation von potentiell toxischen fluoreszierenden Farbstoffen zur Kontrastverstärkung nötig ist, wird sie nur in Studien an Tiermodellen angewendet. [61]

## **„Nicht invasive“ Intravitalmikroskopie**

Den Einsatz der Intravitalmikroskopie beim Menschen hat erst die Entwicklung des „Orthogonal Polarization Spektral (OPS) Imaging“ ermöglicht. Diese Methode ist erstmalig im Jahr 1999 von Groner et al. vorgestellt worden. [62]

Beim OPS Imaging wird linear polarisiertes Licht einer Wellenlänge, von einem sog. „Beam splitter“ (englisch für Strahlteiler) um 90 Grad (orthogonal) abgelenkt und durch ein Objektiv auf einen Bereich von ungefähr 1 mm Durchmesser fokussiert (Abb. 4). Am Gewebe wird ein Teil der Lichtstrahlen von der Oberfläche reflektiert, bleibt polarisiert und wird durch den Analyzer, der unmittelbar vor der Kamera sitzt, abgelenkt. Im Gewebe kommt es nach ungefähr 10 Streuungsereignissen zu einer Depolarisation. Das von tiefer liegenden Strukturen zurückgeworfene Licht stammt z.T. aus einer Tiefe von 300 µm und bildet dort eine virtuelle Lichtquelle. Durch diese werden die Gefäße der Mikrozirkulation von hinten angestrahlt, wodurch der Eindruck einer Transillumination entsteht. Das Phänomen wird als Epiillumination bezeichnet. Dieser depolarisierte Anteil des Lichtes passiert den Analyzer, wird von der Kamera aufgenommen und auf einer Festplatte gespeichert. [55] [63]



**Abbildung 4: Schematische Darstellung des OPS-Verfahrens.** [55]

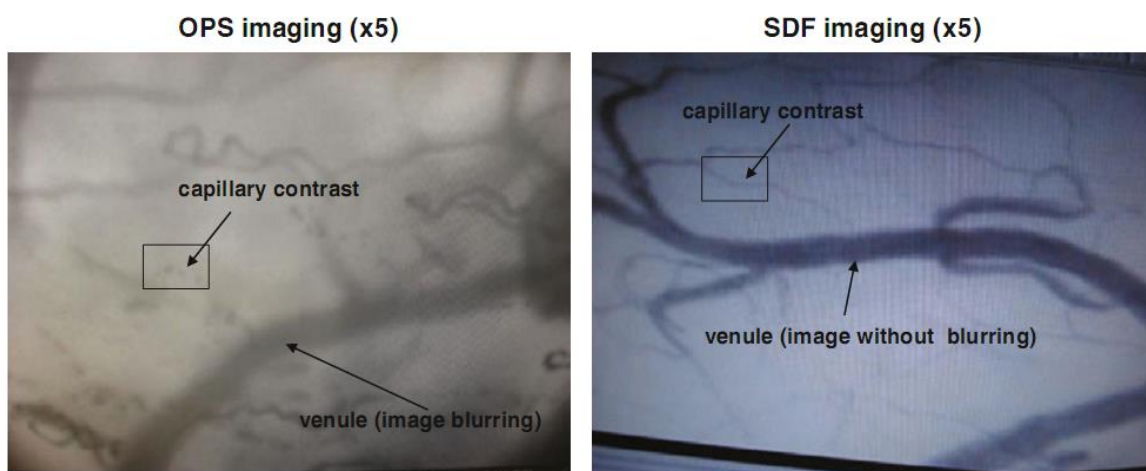
Bei dem OPS Imaging wird eine Wellenlänge von 548 nm eingesetzt, welche einen Kompromiss aus zwei gegensätzlichen Bereichen darstellt: Eine optimale Eindringtiefe erreicht man bei 810 nm, allerdings bei schlechtem Kontrast kleinerer Gefäße. Die beste Abbildung von Oxy- und Desoxyhämoglobin ist wiederum bei 420 nm gegeben, jedoch wäre hier die Eindringtiefe gering. [55]

Die Messung wird bei Erwachsenen an der sublingualen Schleimhaut durchgeführt, weil dort die Haut nicht verhornt ist, oder an inneren Organen (z.B. Leber, Gehirn) im Rahmen einer Operation. Bei Neugeborenen ist die Haut sehr dünn und nur leicht verhornt, wodurch es möglich ist, die Mikrozirkulation auch an den Extremitäten oder Abdomen zu messen. [62, 64] Eine Schwäche des OPS Imaging ist, dass ein Lichtleiter sowohl das reflektierte, als auch das emittierte Licht leitet, wodurch es zu einer Lichtstreuung kommt, welche die Bildqualität vor allem bei Kapillaren beeinträchtigt. Dieses Problem haben Ince et al. mit der Entwicklung des Sidestream Dark Field (SDF) Imaging gelöst. [65]

Bei der SDF Imaging Methode ist die Lichtquelle in Form von grünen Leuchtdioden (LEDs), ringförmig um den Lichtleiter angeordnet und das Licht einer Wellenlänge von 530 nm wird

seitlich (Sidestream) projiziert. Das reflektierte Licht wiederum, das in einem eigenen Lichtleiter zur Kamera geleitet wird, ist von der außenliegenden Lichtquelle abgegrenzt, wodurch die Lichtstreuung reduziert wird. [65, 66]

Die Überlegenheit des SDF-Imaging gegenüber der OPS-Technik konnte eine Vergleichsstudie zeigen, bei der die Mikrozirkulationsmessungen an exakt gleichen Kapillaren (sublingual und am Nagelbett) durchgeführt worden sind. Die SDF-Technik hat bei Kapillardurchmesser und Erythrozytenfließgeschwindigkeiten vergleichbare und bei Bildschärfe sowie Bildkontrast signifikant bessere Ergebnisse erreicht. [67]



**Abbildung 5: Aufnahme der Mikrozirkulation mit der OPS- und der SDF-Technik. Bei dem SDF-Imaging (rechtes Bild) werden die Kapillaren mit höherer Bildschärfe und stärkeren Kontrast abgebildet. [68]**

## 1.4 Fragestellung

Die arterielle Hypotonie gehört zu den häufigsten Komplikationen der postnatalen Entwicklung frühgeborener Säuglinge. Bei betroffenen Kindern ist das Risiko einer zerebralen Schädigung erhöht, und eine schwere Hypotonie kann zu Nieren- und Leberschäden führen, sowie eine nekrotisierende Enterokolitis verursachen. [15, 16]

Klinische Erforschung der Mikrozirkulation wurde lange Zeit wegen dem Mangel an geeigneten Untersuchungsverfahren behindert. Die Einführung moderner bildgebender Verfahren, wie das Orthogonal Polarization Spektral (OPS) Imaging und das nachfolgende Sidestream Dark Field (SDF) Imaging haben eine nicht-invasive Untersuchung der Mikrozirkulation am Krankenbett ermöglicht. [69] Bisher wurden diese Untersuchungsmethoden vor allem zum Erforschen der Sepsis verwendet. Dabei haben mehrere Studien übereinstimmend gezeigt, dass in diesen Fällen eine große Diskrepanz zwischen der Mikrohämodynamik und der globalen Makrohämodynamik besteht. [69-73]

In dieser Studie wurde für die Untersuchung der Mikrozirkulation von extrem Frühgeborenen das SDF-Imaging verwendet. Das Erkennen von mikrozirkulatorischen Störungen, welche durch systemische Hypotonie verursacht werden, könnte eine große Bedeutung für eine frühzeitige Intervention haben. Die Zusammenhänge zwischen systemischer Hypotonie und den Veränderungen von Mikrozirkulation, sollen durch folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Inwieweit ist das SDF-Imaging für die Beurteilung der Mikrozirkulation geeignet?
2. Findet sich eine signifikant veränderte Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit arterieller Hypotonie im Vergleich zu normotonen Frühgeborenen?
3. Verändert sich die Mikrozirkulation hypotoner Frühgeborenen unter antihypotensiver Therapie?
4. Welche Rolle können mikrozirkulatorische Parameter bei der Beurteilung der Sauerstoffversorgung von Gewebe spielen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Einverständniserklärung**

Die Eltern der Patienten wurden ausführlich von einem der zuständigen Stationsärzte aufgeklärt. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die schriftliche Einwilligung von Mutter und Vater. Interessierte Eltern konnten bei Messungen jederzeit anwesend sein.

Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

#### **2.1.2 Rekrutierung**

Die Studiengruppe umfasst Frühgeborene der neonatologischen Intensivstation der 1. Universitätsfrauenklinik München im Zeitraum von Oktober 2006 bis Oktober 2008.

Die Einschlusskriterien waren ein Gestationsalter von weniger als 32 SSW und ein Geburtsgewicht unter 1500 g.

Ausschlusskriterien waren erhöhte Infektionsparameter - definiert als C-reaktives Protein (CRP) > 1,0 mg/l - schwere kongenitale oder erworbene Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge, des Urogenitaltraktes, des zentralen Nervensystems, des Gastrointestinaltraktes und der Haut sowie fehlende Zustimmung der Eltern.

## 2.2 Studiendesign

### 2.2.1 Gruppeneinteilung

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte Beobachtungsstudie mit Blindung des Untersuchers hinsichtlich der Ergebnisse.

Die Frühgeborenen wurden nach therapeutischen Kriterien in zwei Gruppen unterteilt:

- Neugeborene, die innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt positiv inotrope Substanzen oder Vasopressoren erhalten haben (**Hypotonie Gruppe**)
- Neugeborene mit physiologischem Blutdruck, bei denen keine Therapie der Hypotonie nötig war (**Kontrollgruppe**)

Die Säuglinge wurden auf der Neugeborenen-Intensivstation nach dem Standardverfahren behandelt. Die Entscheidung für eine Therapie wurde, von der Studie unabhängig, von den zuständigen Neonatologen gefällt.

Hypotonie wurde definiert als mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), welcher kleiner ist als das Gestationsalter in abgeschlossenen Wochen. Ein inadäquater Blutdruck ist zuerst mit einem Volumenbolus von 10-20 ml/kg Körpergewicht über 30 bis 60 Minuten behandelt worden. Bei fehlendem Ansprechen wurde eine Katecholamin-Behandlung mit Dobutamin (Initialdosis von 5 µg/kg/min) bis zu 10 µg/kg/min eingeleitet. Falls die Hypotonie persistierte, ist zusätzlich Dopamin (Initialdosis von 5 µg/kg/min) verabreicht worden.

### **2.2.2 Analysierte Messzeitpunkte**

Die Mikrozirkulationsuntersuchung erfolgte nach dem Studienprotokoll zu bestimmten vordefinierten Zeiten. Insgesamt sind für jedes Kind vier Messzyklen vorgesehen worden, die zu diesen Zeitpunkten stattgefunden haben:

- **Lebensstunde 6**
- **Lebensstunde 12**
- **Lebensstunde 24**
- **Lebensstunde 48**

### **2.2.3 Klinische Daten**

Zusätzlich zu der Mikrozirkulationsuntersuchung wurden zu jedem Messzeitpunkt definierte klinische Parameter dokumentiert.

Der Blutdruck ist entweder invasiv über Nabelarterienkatheter (Becton Dickinson Critical Care Systems, kombiniert mit Ohmeda Statham® Transducer, Singapore) oder oszillometrisch (Dinamap™ Critikon Vital Data Monitor, Norderstedt, Germany) gemessen worden. Dokumentiert wurden der systolische und diastolische Blutdruck, sowie der mittlere arterielle Druck (MAD).

Des Weiteren wurden die Herzfrequenz, Sättigung, Beatmungsparameter, die Körpertemperatur des Kindes, Inkubatortemperatur sowie Befunde der klinischen Chemie und Hämatologie protokolliert. Weitere klinische Daten wie verabreichte Medikation, Volumensubstitution, Flüssigkeitsausfuhr, die Ernährung, etc. wurden für die spätere Auswertung notiert.



## 2.3 Untersuchung der Mikrozirkulation

### 2.3.1 Technische Aspekte des SDF-Imaging

Bei der nicht invasiven Untersuchung der Mikrozirkulation ist die Sidestream Dark Field Intravitalmikroskopie (SDF-Imaging) eingesetzt worden. Diese Technik ist das Nachfolgeverfahren der OPS-Bildgebung und wird seit 2006 von der Firma MicroVision Medical in Amsterdam, Niederlande, vertrieben.

SDF-Imaging ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem Mittels der Absorption und Reflektion von grünem Licht Echtzeitbilder der Mikrozirkulation in vivo erzeugt und aufgenommen werden (s. Abb. 6). Dabei dienen grüne LEDs (light emitting diodes), welche konzentrisch um den Lichtleiter angeordnet sind als Lichtquelle. Das emittierte Licht hat die Wellenlänge von 530 nm, was dem isosbestischen Punkt in den Absorptionsspektren von Desoxy- und Oxyhämoglobin entspricht; dadurch wird das optimale Absorptionsspektrum des Hämoglobins in den Erythrozyten unabhängig vom Oxygenierungsstatus erreicht. [74]

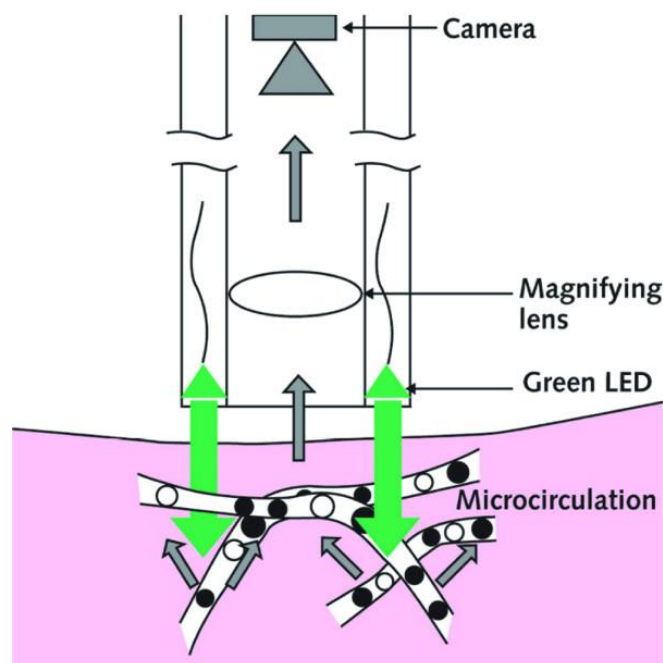
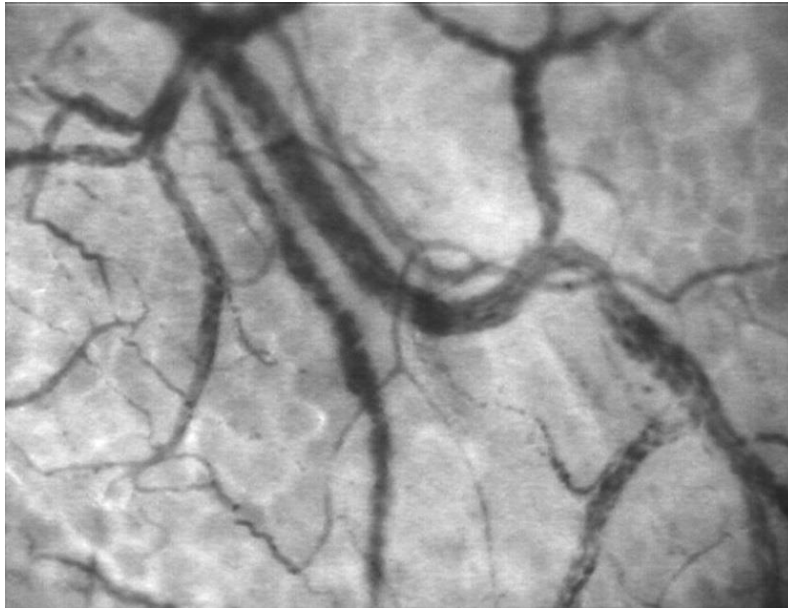


Abbildung 6: Funktionsprinzip der SDF Imaging Technik. [75]

Das seitlich (Sidestream) projizierte Licht durchdringt die Haut und trifft auf das oberflächliche Kapillarnetz, wo es in den kleinsten Gefäßen vom Hämoglobin der Erythrozyten absorbiert, und von umgebenden Strukturen reflektiert wird. Dadurch werden Mikrogefäße, die Erythrozyten enthalten, dunkel/schwarz dargestellt und das umliegende Gewebe hell. Reservekapillaren oder kollabierte Gefäße, die keine Erythrozyten aufweisen, können allerdings nicht dargestellt werden (s. Abb. 7). [65]

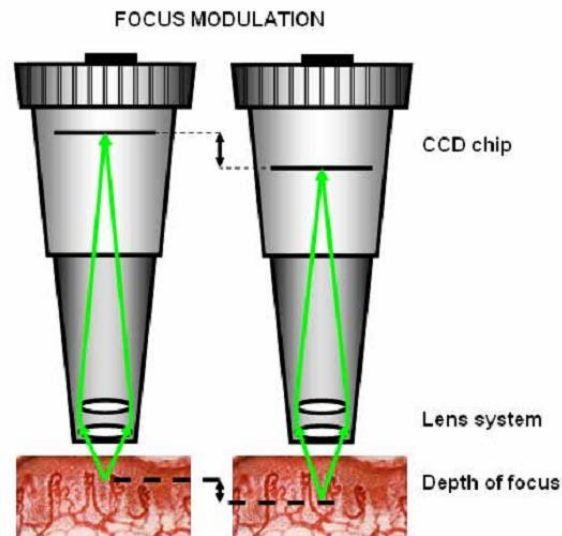


**Abbildung 7: Transdermales Bild der Mikrozirkulation.** [76]

Um die Bildaufnahmequalität von sich bewegenden Strukturen (Erythrozyten, Kapillaren, etc.) zu verbessern, wird der Stroboskop-Effekt benutzt. Dabei senden die LEDs pulsierende Lichtsignale, welche von der Kamera mit entsprechender Frequenz aufgenommen werden. Auf diese Weise können aufgrund des kurzen Belichtungsintervalls verwackelte oder verschwommene Aufnahmen zum Teil verhindert werden. [65]

Der untersuchte Ausschnitt hat eine Größe von 0,94 mm x 0,75 mm in vivo. Vom Gewebe reflektiertes Licht wird durch das Mikroskop aufgefangen und durch eine Linse mit 5-facher Vergrößerung auf den CCD-Sensor (Charge-coupled Device Sensor) der Videokamera projiziert. Im Gegensatz zum älteren OPS Imaging wird das Signal in einem eigenen Lichtleiter zur Kamera geleitet und ist von der außenliegenden Lichtquelle abgegrenzt, wodurch die Lichtstreuung reduziert wird. Die exakte Fokuseinstellung auf eine bestimmte

Tiefe der Hautschicht ist durch die axiale Beweglichkeit des CCD-Sensors gegeben (siehe Abb. 8) [48, 65, 77]



**Abbildung 8:** Die Fokustiefe wird durch die axiale Verschiebung des CCD-Sensors verändert. [65]

### 2.3.2 Messgerät und Versuchsaufbau

Die SDF-Imaging Technologie ist in das MicroScan Video Mikroskop System integriert. Dieses besteht aus folgenden Teilen:

- MicroScan Imaging Unit - das Mikroskop
- MicroScan Battery Unit - die Stromversorgung
- MicroScan Detachable Handle - abnehmbarer Griff
- MicroScan Schutzkappen - Schutz der Optik / Gewährleistung der Sterilität
- MicroScan Calibration Unit - Kalibrierung der Kamera
- Anschlusskabel - A/C Adapter mit Netzstecker

Die MicroScan Imaging Unit ist über ein optisches Kabel mit der Battery Unit verbunden. Die Battery Unit ist wiederum an ein Konvertiergerät (Canopus ADVC-110 Advanced DV Converter) angeschlossen, das das eingehende analoge Videosignal ins PAL-Videoformat digitalisiert. Vom „Canopus“ wird das digitale Signal auf ein Notebook übertragen, wo die Videosequenzen angeschaut werden können und auf der Festplatte im Audio Video Interleaved (AVI) Format abgespeichert werden.

Vor dem Messvorgang wurde einmalig mit der MicroScan Calibration Unit die Kalibrierung der Kamera durchgeführt.

Abbildung 9 zeigt den Aufbau des MicroScan Video Mikroskop System.



**Abbildung 9: Das MicroScan Video Mikroskop System. [115]**

### 2.3.3 Durchführung der Messungen

Die Messung der Mikro-zirkulation erfolgte transdermal. Dieser Messort ist bei Frühgeborenen aufgrund der noch geringen Verhornung der Epidermis möglich - anders als

beim Erwachsenen, wo meistens die sublinguale Mundschleimhaut als Aufnahmeort gewählt wird.

Als Messstelle wurde die Haut der Oberarminnenseite in der Nähe der Axilla am oberen Ende der Vorwölbung des M. biceps brachii ausgewählt. Diese Stelle ist besonders geeignet, weil sie sowohl in Bauch- als auch in Rückenlage zugänglich ist und hier die Lanugo-Behaarung am geringsten ausgeprägt ist.

Vor der Messung wurde das MicroScan Mikroskops desinfiziert und auf die Spitze wurde eine sterile Plastikkappe aufgesetzt, um den direkten Kontakt zwischen Haut und Untersuchungsgerät zu vermeiden und einen genauen Abstand von ca. 1 mm zu erreichen. [78] Zwischen sterile Kappe und die oft sehr trockene Haut wurde ein Tropfen sterilen Wassers appliziert, wodurch die Reflexion reduziert wurde. Außerdem war es dadurch möglich mit weniger Druck zu arbeiten und so die Druckartefakte, sowie kompressionsbedingte Störungen der Kapillardurchblutung zu vermeiden.

Unmittelbar vor der Messung wurde das Mikroskop parallel zur Haut aufgesetzt und Helligkeit sowie Fokussierung eingestellt (siehe Abb. 10). Die aufgenommene Videosequenz wurde direkt digitalisiert und auf der Festplatte gespeichert.



**Abbildung 10: Durchführung des SDF-Messvorgangs. [115]**

## **2.4 Datenauswertung**

### **2.4.1 Hardware**

Die Auswertung ist an einem PC mit Intel Pentium Prozessor mit 2,99GHz und 1GB RAM durchgeführt worden.

### **2.4.2 Software**

Zur Auswertung der digitalisierten Videosequenzen wurde die Microscan Analysis Software – MAS (Academic Medical Center, University of Amsterdam, Netherland) verwendet. Das Programm ermöglicht, nachdem der Untersucher die Grundeinstellungen konfiguriert hat, eine halbautomatische Analyse der mikrozirkulatorischen Videoaufnahmen. Die Gefäße werden automatisch detektiert und die funktionelle Gefäßdichte (Functional Vessel Density), die Verteilung der Durchmesser der Gefäße, Geschwindigkeit sowie die Qualität des Gefäßflusses berechnet.

### **2.4.3 Kalibrierung und Konfiguration der Microscan Analysis Software**

Vor der ersten Anwendung wird die Microscan Analysis Software kalibriert und konfiguriert. Bei der Kalibrierung („Spatial Calibration“) wird festgelegt, wie viele Pixel auf dem Bildausschnitt einem Mikrometer auf einem Mikrometerlineal entsprechen. Diese Einstellung ist entscheidend für eine korrekte Berechnung der Gefäßlänge, -breite und Blutgeschwindigkeit. [79]

Unter der Einstellmöglichkeit „Vessel specifications“ werden einzelne Gefäßklassen mittels der Gefäßdurchmesser, sowie deren Farbkodierung vordefiniert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Gefäßdurchmesser eingestellt:

- 0-10 $\mu$ m: Small (mit Gelb kodiert)
- 10-20 $\mu$ m: Medium (mit Blau kodiert)
- 20-100 $\mu$ m: Large (mit Rot kodiert)
- >100 $\mu$ m: Very Large (mit Türkis kodiert)

### **2.4.4 Auswertung mittels Microscan Analysis Software (MAS)**

Bei jedem Kind ist 6, 12, 24 und 48 Stunden nach der Geburt eine Mikrozirkulationsmessung durchgeführt worden. Aus den gewonnenen Daten wurden pro Messzeitpunkt und Kind die drei qualitativ hochwertigsten Videosequenzen ausgesucht und mit einer randomisierten Zahlenkombination verblindet, so dass die Auswertung ohne Kenntnis über den Patienten erfolgte.

Die Auswertung wurde von 2 Untersuchern durchgeführt. Um interindividuelle Variabilität zu minimieren, wurde der Vorgang vor Auswertungsbeginn zunächst an 10 Beispielsequenzen eingeübt und abgestimmt. Danach wurden Ergebnisse der nächsten 10 Sequenzen auf Abweichungen getestet, diese waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die Auswertung besteht aus folgenden Schritten:

1. Die entsprechende Mikrozirkulationssequenz wird in das MAS Programm eingelesen. (siehe Abb. 12)
2. An der „fragment selectio“ Leiste wird ein Teil der Sequenz von mindestens 10 s. für die Analyse ausgewählt.
3. Über die Schaltflächen „Background correction“ und „Enhance contrast“ wird (falls notwendig) die Helligkeit und der Kontrast der Aufnahme korrigiert.
4. Das „Image stabilization tool“ stabilisiert die Videosequenz und minimiert Bewegungsartefakte.

5. Das „Image averaging Tool“ mittelt die einzelnen Frames, aus denen die Videosequenz besteht, auf ein Bild. Dadurch wird die maximale Anzahl der Gefäße ermittelt, die erfasst werden sollen.
6. Über die Schaltflächen „Automatic vessel segmentation“ wird die eigentliche Analyse des Bildausschnitts gestartet. Die Software erkennt automatisch abgebildete Gefäße und berechnet deren Durchmesser. Der Untersucher bekommt eine farbkodierte Analyse, bei der die Kapillaren je nach Durchmesser mit unterschiedlichen farblichen Linien markiert sind (siehe Abb. 11 und 2.4.3).
7. Als nächstes wird die automatische erstellte Analyse durch den Untersucher manuell korrigiert. Es werden falsch markierte Artefakte (z.B. Lanugohaar) demarkiert.
8. Die Zusammenfassung der Analyse, den sog. „Microcirculatory Report“ bekommt der Untersucher über den Befehl „Report generator“ in der Leiste „Analysis tools“ (siehe Abb. 12).

Zusätzlich kann über die Schaltflächen „Quadrant classification“ das untersuchte Areal in vier Quadranten aufgeteilt werden, welche einzeln analysiert und ausgewertet werden (siehe Abb. 12)



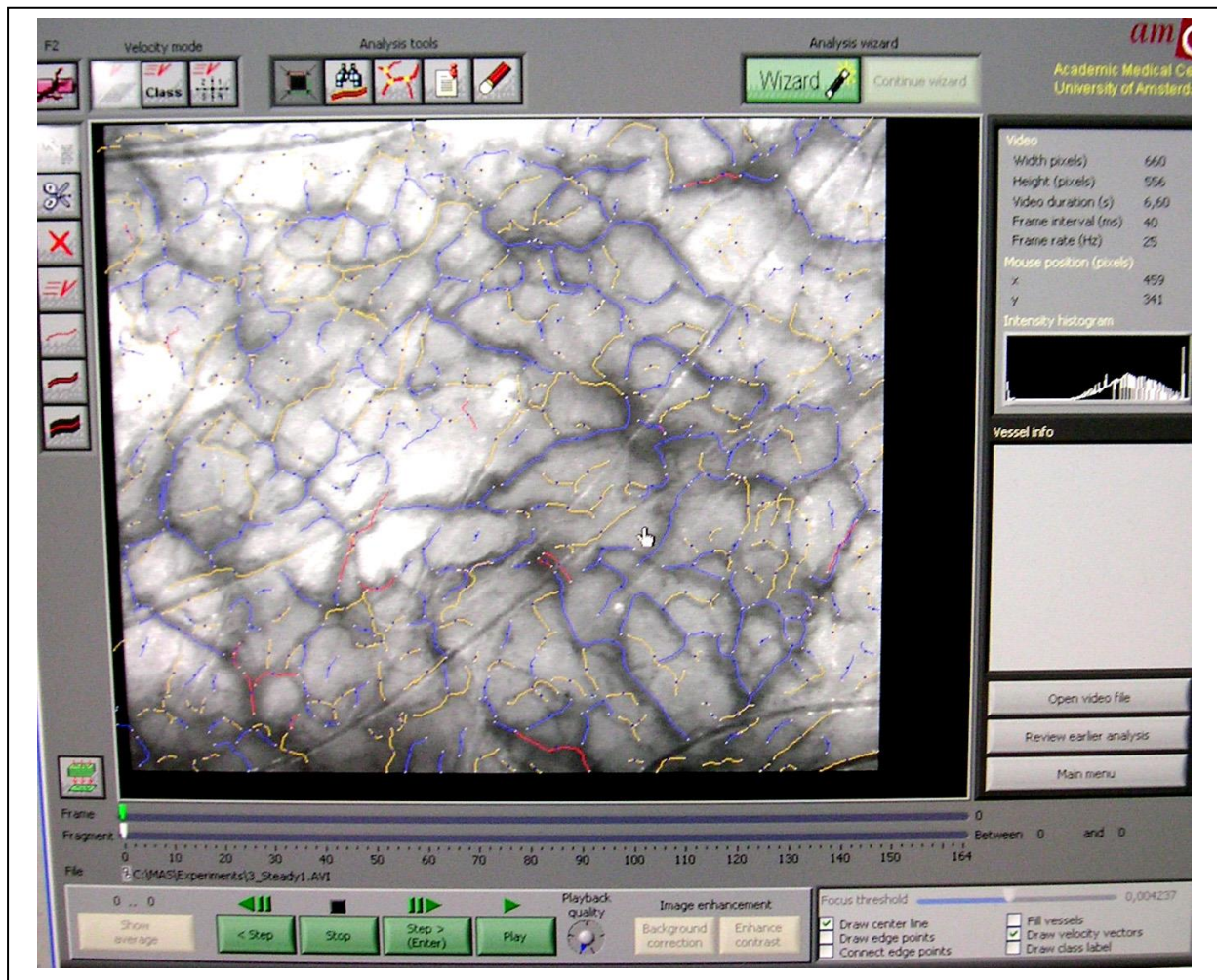


Abbildung 11: MAS Arbeitsoberfläche mit farblich markierten Gefäßen. [115]

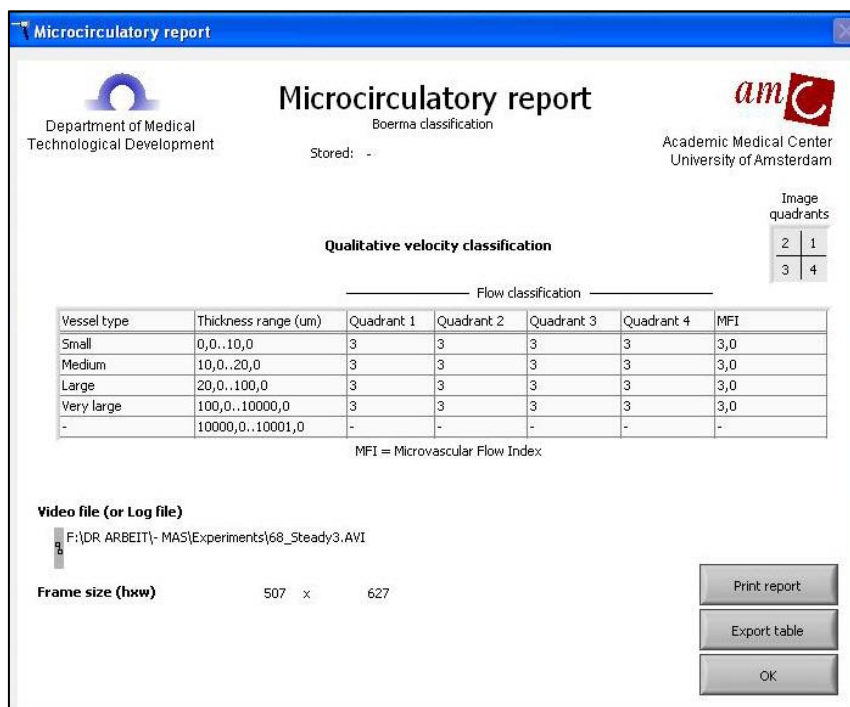
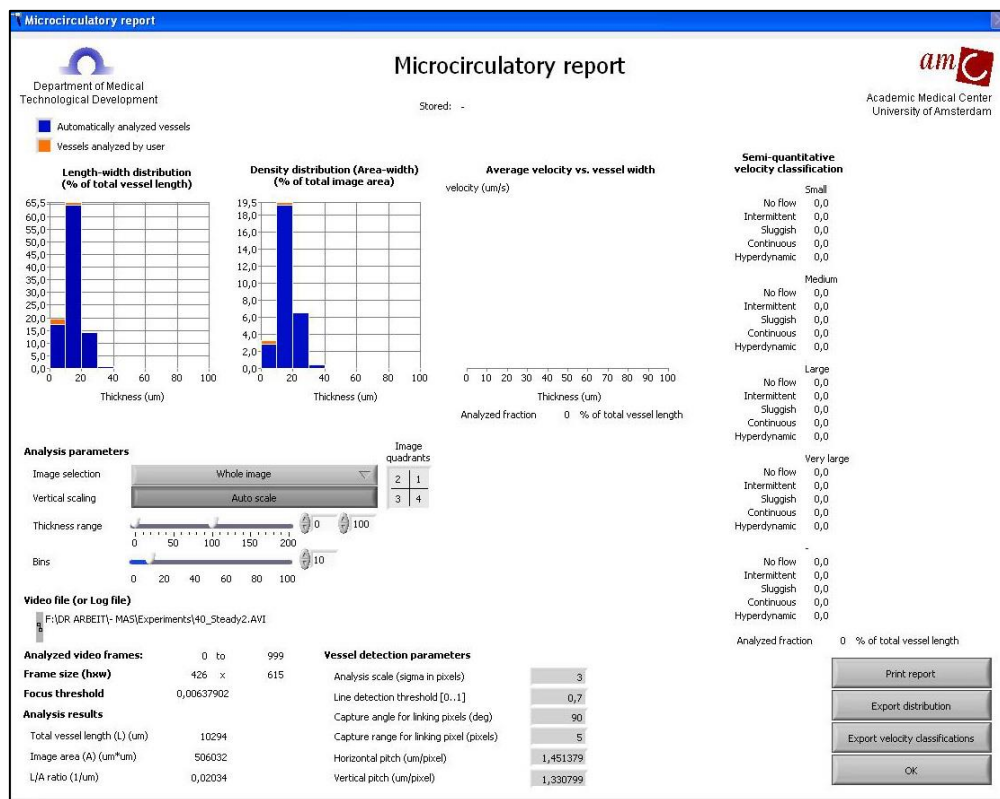


Abbildung 12: Oben „Microcirculatory Report“ die Zusammenfassung der Analyse; unten „Quadrant velocity classification“ Analyse einzelner Quadranten.

### 2.4.5 Parameter der Mikrozirkulation

Folgende Parameter wurden zur Beurteilung der Mikrozirkulation bestimmt:

- **Functional Vessel Density, FVD (Funktionelle Gefäßdichte):** Die funktionelle Gefäßdichte wird aus dem Verhältnis der Länge (in cm) aller markierten Gefäße zu der Fläche (in cm<sup>2</sup>) des Bildausschnittes berechnet und wird in cm/cm<sup>2</sup> angegeben.
- **Perfused Vessel Density, PVD:** beschreibt die Gefäßdichte der perfundierten Gefäße.
- **Diameter Distribution (Verteilung der Durchmesser):** Dieser Parameter zeigt die prozentuelle Verteilung der Kapillaren hinsichtlich ihrer Durchmesser. Dabei wird das Gefäßnetz in drei Kategorien eingeteilt:
  - **Dia S:** Anteil der Small vessels (0-10 µm)
  - **Dia M:** Anteil der Medium vessels (10-20 µm)
  - **Dia L:** Anteil der Large vessels (20-100 µm)
- **Vessel Coverage, VC (Flächendeckung der Gefäße):** beschreibt den prozentuellen Anteil des Bildausschnittes, welcher mit Gefäßen bedeckt ist.
- **Total Vessel Density (TVD):** zeigt den Quotient aus der Länge der Gefäße und der Fläche des dargestellten Bildausschnittes.

### 2.4.6 Statistische Auswertung

Aus den gewonnenen Daten wurden pro Messzeitpunkt und Kind die drei qualitativ besten Videosequenzen ausgesucht, analysiert und der Mittelwert wurde für die statistische Auswertung verwendet.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism, Version 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) durchgeführt. Für alle Daten wurden

---

Mittelwert und Standardabweichung berechnet und die Daten sind auf ihre Normalverteilung hin überprüft worden.

Bei der Auswertung wurden folgende statistische Tests angewendet:

- **Normality Test**
- **Shapiro-Wilk Test**
- **Column Statistics**
- **Unpaired t-test**
- **Paired t-test**
- **One – way Anova**
- **Wilcoxon Test**
- **The Mann-Whitney Test**
- **Fisher's Exact Test**

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 34 Frühgeborene eingeschlossen und die Ergebnisse von 21 Frühgeborenen statistisch verwertet. 10 Kinder (9 Jungen, 1 Mädchen) wurden in die **Hypotonie Gruppe** und 11 Frühgeborene (4 Jungen, 7 Mädchen) in die **Kontrollgruppe** eingeteilt.

Sieben Frühgeborene wurden aufgrund einer Infektion ausgeschlossen. Um besser vergleichbare Daten zu erreichen, wurden Datensätze von 6 Neugeborenen (1 aus der Hypotonie-Gruppe und 5 aus der Kontrollgruppe), welche ein Gestationsalter von über 30 Wochen hatten, aus der Studie retrospektiv ausgeschlossen.

In jeder der beiden Gruppen wurde ein Kind bei erstem Messzeitpunkt (Lebensstunde 6) nicht rechtzeitig gemessen und jeweils zwei Kinder aus jeder Gruppe wurden wegen technischen Problemen bei letztem Messzeitpunkt (Lebensstunde 48) nicht untersucht. Bei einem Kind aus der Kontrollgruppe fehlt die zweite Messung (Lebensstunde 12).

Einteilungskriterien und analysierte Messzeitpunkte wurden unter 2.2.1 und 2.2.2 auf S. 30 und 31 beschrieben.

In der Tabelle 3 sind die Daten der Erstversorgung für die zwei verschiedenen Gruppen dargestellt. Im Anhang unter 7.1 und 7.2 auf S. 67 und 68 finden sich die einzelnen Geburtsdaten der eingeschlossenen Frühgeborenen.

	<b>Hypotonie (n=10)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=11)</b>
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	815 [636 – 994]	883 [725 – 1041]
<b>Gestationsalter (Woche)</b>	26,1 [24,8 – 27,5]	27,1 [25,9 – 28,3]
<b>Geschlecht männlich</b>	<b>90%* (9/10)</b>	<b>36%* (4/11)</b>
<b>APGAR min 1</b>	6,1 [3,9 – 8,3]	6,5 [4,6 – 8,5]
<b>min 5</b>	7,9 [6,5 – 9,4]	8,3 [6,7 – 9,8]
<b>min 10</b>	8,7 [7,6 – 9,8]	8,8 [7,7 – 9,9]
<b>Hämatokrit (%)</b>	43,0 [40,2 – 45,7]	45,6 [40,4 – 50,7]
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	14,5 [13,2 – 15,8]	15,1 [13,4 – 16,8]
<b>Nabelschnur pH</b>	7,37 [7,33 – 7,40]	7,30 [7,24 – 7,37]
<b>Nabelarterienkatheter</b>	<b>90%* (9/10)</b>	<b>27%* (3/11)</b>
<b>Tracheale Intubation</b>	90% (9/10)	46% (5/11)
<b>p Ductus arteriosus</b>	50% (9/10)	82% (8/11)

**Tabelle 3: Charakteristika der Hypotonie Gruppe und der Kontrollgruppe zum Geburtszeitpunkt im Vergleich (mean, 95% CI); signifikante Unterschiede zwischen den Populationen sind fett und mit \* dargestellt (unpaired t-test, Fisher´s exact test, \*<0,05; mean, 95% CI)**

In der Hypotonie Gruppe wurde bei signifikant mehr Kindern ein Nabelarterienkatheter gelegt als in der Kontrollgruppe. Die Zahl der Jungen ist in der Hypotonie Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Das mittlere Gestationsalter sowie das Geburtsgewicht der Kinder der Hypotonie Gruppe sind niedriger als die der Kontrollgruppe, diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Die APGAR Werte und der Nabelschnur pH der untersuchten Gruppen unterscheiden sich auch nicht signifikant.

## **3.2 Klinische Daten**

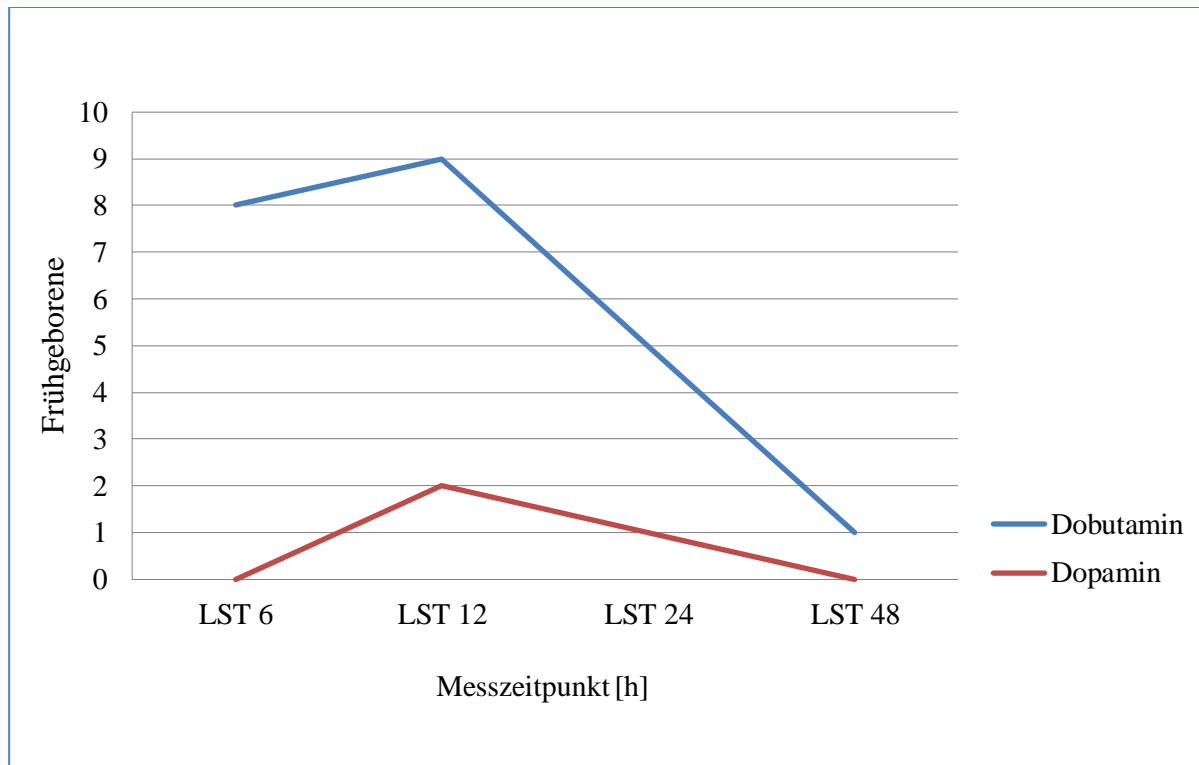
Einteilungskriterien und analysierte Messzeitpunkte wurden unter 2.2 auf S. 30 und 2.2.1 auf S. 31 beschrieben.

### **3.2.1 Hypotonie Gruppe**

Die Hypotonie Gruppe bestand aus 10 Frühgeborenen, welche innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt wegen arterieller Hypotonie behandelt wurden. Die Hypotonie wurde definiert als ein mittlerer arterieller Blutdruck kleiner als das Gestationsalter in abgeschlossenen Wochen. Die Blutdruckmessung verlief entweder kontinuierlich, falls ein Nabelarterienkatheter (Becton Dickinson Critical Care Systems) verwendet wurde, oder alle 5-15 Minuten, falls der Blutdruck oszillometrisch (Dinamap Critikon Vital Data Monitor, Norderstedt, Deutschland) gemessen wurde. Nachdem der mittlere arterielle Blutdruck physiologische Werte erreicht hat, wurde der Blutdruck weiterhin alle 2 Stunden gemessen.

8 Kindern wurde in den ersten 6 Lebensstunden und 2 Kindern zwischen der 6. und der 12. Lebensstunde Dobutamin verabreicht. Zu der 12. Lebensstunde wurde bei 9 Kindern Dobutamin (2-10  $\mu\text{g/kg/min}$ ) infundiert. Bei zwei Frühgeborenen wurde zusätzlich zum Dobutamin, wegen anhaltender Hypotonie, Dopamin (5  $\mu\text{g/kg/min}$ ) verabreicht. Zu der 24. Lebensstunde erhielten nur noch 5 Kinder Dobutamin (1-3,5  $\mu\text{g/kg/min}$ ) und ein Kind wurde nur mit Dopamin (5  $\mu\text{g/kg/min}$ ) behandelt. Zu der 48. Lebensstunde wurden 9 von 10 Kindern nicht mehr mit Katecholaminen behandelt.

Die Abbildung 13 zeigt die Zahl der mit Katecholaminen behandelten Kinder im zeitlichen Verlauf.



**Abbildung 13: zeitlicher Verlauf der Katecholamintherapie.**



### 3.2.1.1 Entwicklungen der Blutdrücke

Die systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drücke zwischen Lebensstunde 6 und Lebensstunde 48 wurden mittels Wilcoxon Test bei nicht parametrischen Daten verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

	<b>LST 6</b>	<b>LST 12</b>	<b>LST 24</b>	<b>LST 48</b>
<b>Systole</b> <b>[mmHg]</b>	36 [30-42]	38 [34-42]	40 [36-44]	42 [35-50]
<b>Diastole</b> <b>[mmHg]</b>	25 [21-29]	27 [23-32]	27 [23-31]	27 [22-32]
<b>MAD</b> <b>[mmHg]</b>	30 [25-34]	32 [28-35]	32 [29-35]	33 [28-38]

**Tabelle 4: Die Entwicklung von Systole, Diastole, MAD zur Lebensstunde 6 bis 48 in der Hypotonie Gruppe (mean, 95% CI).**

### 3.2.2 Kontrollgruppe

#### 3.2.2.1 Entwicklung der Blutdrücke

Die systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drücke von Lebensstunde 6 und Lebensstunde 48 wurden bei parametrischen Daten mittels Paired t-test verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Blutdrücke blieben in den ersten 48 Lebensstunden insgesamt konstant (siehe Tabelle 5).

	<b>LST 6</b>	<b>LST 12</b>	<b>LST 24</b>	<b>LST 48</b>
<b>Systole</b> <b>[mmHg]</b>	46 [40-52]	44 [40-49]	45 [38-52]	49 [44-55]
<b>Diastole</b> <b>[mmHg]</b>	29 [25-33]	32 [28-35]	29 [24-34]	32 [27-37]
<b>MAD</b> <b>[mmHg]</b>	35 [31-39]	36 [33-39]	35 [30-40]	38 [35-41]

**Tabelle 5: Die Entwicklung von Systole, Diastole, MAD zur Lebensstunde 6 bis 48 in der Kontrollgruppe (mean, 95% CI).**

#### 3.2.3 Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe

Die systolischen Drücke waren in der Hypotonie Gruppe zur Lebensstunde 6 sowie zur Lebensstunde 12 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Auch der mittlere arterielle Blutdruck war in der Hypotonie Gruppe zur 6. Lebensstunde signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Zu den anderen Messzeitpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Der Vergleich der Blutdrücke der Hypotonie Gruppe und der Kontrollgruppe wird in der Abbildung 14 dargestellt.

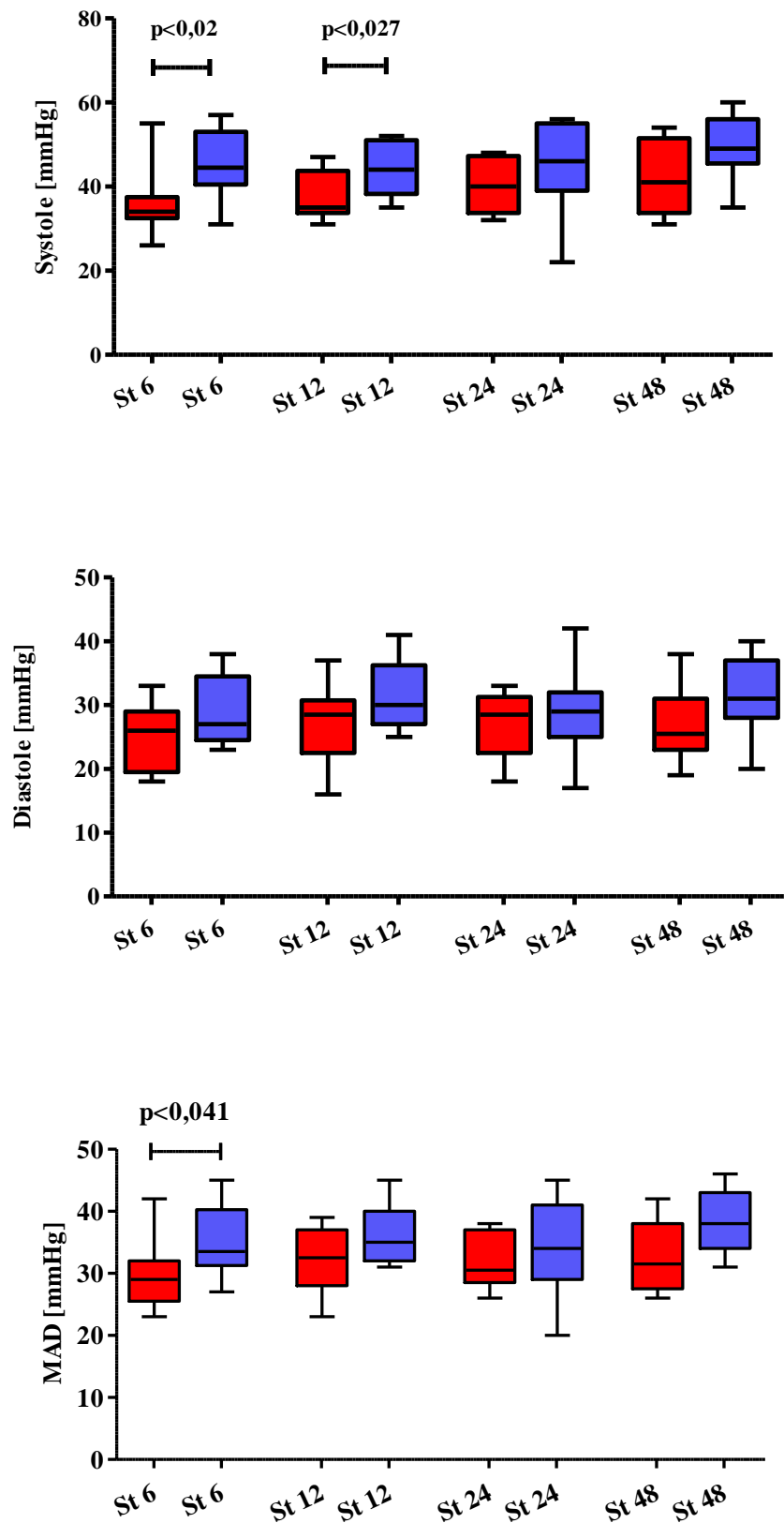


Abbildung 14: Systole, Diastole und MAD der **Hypotonie Gruppe** vs. **Kontrollgruppe** (Box and Whiskers Plot mit Median, erste/dritte Quartile, Minimum, Maximum).

### 3.3 Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessung

#### 3.3.1 Mikrozirkulation Hypotonie Gruppe

Die Funktionelle Gefäßdichte (FVD) und die Vessel Coverage (Flächendeckung der Gefäße) wurden zwischen Stunde 6 und Stunde 48 mit dem Paired t-test bei parametrischen Daten und mit dem Wilcoxon Test bei nicht parametrischen Daten verglichen. Weder funktionelle Gefäßdichte (FVD), noch die Vessel Coverage, noch die Diameter Verteilung haben sich zwischen Lebensstunde 6 und Lebensstunde 48 signifikant verändert (siehe Tabelle 7a und 7b).

	LST 6	LST 12	LST 24	LST 48
<b>Functional Vessel Density (1/cm)</b>	235 [222-249]	228 [214-243]	219 [205-233]	224 [210-239]
<b>Vessel Coverage (%)</b>	28,8 [26,7-30,9]	28,8 [26,8-30-8]	28,8 [27,0-30,6]	27,6 [25,8-29,4]

**Tabelle 7a: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Hypotonie Gruppe (mean, 95% CI).**

		LST 6	LST 12	LST 24	LST 48
<b>Vessel Diameter (%)</b>	Small ( $<10\ \mu\text{m}$ )	36,8 [28,7-42,9]	33,8 [25,3-42,3]	30,1 [20,3-40,0]	37,3 [29,1-45,2]
	Medium (10-20 $\mu\text{m}$ )	56,4 [52,0-60,9]	58,3 [51,9-64,7]	59,2 [51,9-66,5]	55,2 [48,7-61,6]
	Large ( $>20\mu\text{m}$ )	7,9 [5,1-10,6]	7,9 [5,3-10,5]	10,5 [6,5-14,5]	7,5 [5,4-9,6]

**Tabelle 7b: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Hypotonie Gruppe (mean, 95% CI).**

### 3.2.2 Mikrozirkulation Kontrollgruppe

Die Tabellen 8a und 8b stellen die Ergebnisse zur Mikrozirkulation der Kontrollgruppe dar. Die Funktionelle Gefäßdichte (FVD) und die Vessel Coverage (Flächendeckung der Gefäße) wurden mit Hilfe des Paired t-tests bei parametrischen Daten verglichen. Die Diameter wurden mittels Wilcoxon Test bei nicht parametrischen Daten verglichen. Im Verlauf der ersten 48 Stunden haben sich die Funktionelle Gefäßdichte (FVD), die Diameter und die Vessel Coverage (Flächendeckung der Gefäße) nicht signifikant verändert.

	LST 6	LST 12	LST 24	LST 48
<b>Functional Vessel Density (1/cm)</b>	211 [197-225]	215 [201-229]	219 [201-232]	231 [219-243]
<b>Vessel Coverage (%)</b>	28,4 [21,6-35,2]	26,8 [23,8-29,8]	27,2 [24,4-30,0]	26,1 [23,5-28,7]

**Tabelle 8a: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Kontrollgruppe (mean, 95% CI).**

		LST 6	LST 12	LST 24	LST 48
<b>Vessel Diameter (%)</b>	Small ( $<10\ \mu\text{m}$ )	35,0 [26,6-42,4]	31,8 [26,7-36,9]	34 [26,8-41,2]	40,2 [34,3-46,1]
	Medium (10-20 $\mu\text{m}$ )	55,7 [51,6-59,8]	61,4 [58,2-64,6]	58,6 [53,8-63,5]	53,4 [49,9-56,9]
	Large ( $>20\mu\text{m}$ )	9,8 [3,3-16,3]	6,9 [4,7-9,1]	7,4 [4,6-10,1]	6,2 [3,0-9,4]

**Tabelle 8b: Mikrozirkulatorische Ergebnisse der Kontrollgruppe (mean, 95% CI).**

### 3.2.3 Vergleich der Mikrozirkulation von Hypotonie Gruppe und Kontrollgruppe

Zu der Lebensstunde 6 war die funktionelle Gefäßdichte (FVD) in der Hypotonie Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (unpaired t-test,  $p=0,012$ , bei parametrischer Verteilung). Die Diameter und die Vessel Coverage (Flächendeckung der Gefäße) waren zu diesem Messzeitpunkt nicht signifikant unterschiedlich.

Zu den weiteren Messzeitpunkten waren die Funktionelle Gefäßdichte (FVD), die Diameter und die Vessel Coverage (Flächendeckung der Gefäße) nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 9 stellt die Daten der Mikrozirkulation in der Hypotonie Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe dar.

			LTS6	LTS12	LTS24	LTS48
<b>Functional Vessel Density (1/cm)</b>		<b>Hypotonie</b>	235 (222-249)*	230 (216-243)	219 (205-233)	224 (210-239)
		<b>Kontroll</b>	211 (197-225)*	215 (200-229)	219 (205-232)	229 (216-240)
<b>Vessel Coverage (%)</b>		<b>Hypotonie</b>	29 (27-31)	29 (27-31)	29 (27-31)	28 (26-29)
		<b>Kontroll</b>	28 (22-35)	27 (24-30)	27 (24-30)	26 (24-29)
<b>Vessel Diameter (%)</b>	<b>Small V. (&lt;10 <math>\mu</math>m)</b>	<b>Hypotonie</b>	36 (29-43)	34 (25-42)	30 (20-40)	37 (29-45)
		<b>Kontroll</b>	35 (26-42)	32 (27-37)	34 (27-41)	40 (34-46)
	<b>Medium V. (10-20 <math>\mu</math>m)</b>	<b>Hypotonie</b>	56 (52-61)	58 (52-65)	59 (52-67)	55 (49-62)
		<b>Kontroll</b>	56 (52-60)	61 (58-65)	59 (54-63)	53 (50-57)
	<b>Large V. (&gt;20 <math>\mu</math>m)</b>	<b>Hypotonie</b>	8 (5-11)	8 (5-10)	11 (7-15)	8 (5-10)
		<b>Kontroll</b>	10 (3-16)	7 (5-9)	7 (5-10)	6 (3-9)

**Tabelle 9: Vergleich mikrozirkulatorischer Ergebnisse der Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe (unpaired t-test, \* $p<0,05$  mean, 95% CI).**

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen einer arteriellen Hypotonie auf die Mikrozirkulation extrem frühgeborener Kinder untersucht. Mikrozirkulatorische Parameter wurden während und nach medikamentöser Therapie, innerhalb der ersten 48 Lebensstunden erhoben und in direkten Vergleich mit Kindern ohne arterielle Hypotonie gesetzt.

Dabei zeigte sich in der Hypotonie Gruppe zur Lebensstunde 6 eine signifikant höhere Funktionelle Gefäßdichte (FVD) als in der Kontrollgruppe. Gleichzeitig waren der mittlere arterielle Druck in der Hypotonie Gruppe zur Lebensstunde 6 und der systolische Druck zur Lebensstunde 6 und 12 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die erhöhte FVD könnte durch den Abfall mikrovaskulären Tonus und daraus resultierender Umverteilung des Flusses verursacht sein. Zusätzlich könnte dieser Effekt durch die  $\beta_2$  vermittelte gefäßerweiternde Wirkung von Dobutamin verstärkt sein.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse unserer Untersuchungen kritisch diskutiert.

### 4.1 Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine prospektive, kontrollierte Beobachtungsstudie mit Blindung der Untersucher gewählt. Die Messzeitpunkte für die Hypotonie- und Kontrollgruppe wurden im Voraus festgelegt. Die Frühgeborenen wurden nach therapeutischen Kriterien in zwei Gruppen unterteilt. Die Therapieentscheidung war unabhängig von der Studie von den zuständigen Neonatologen gefällt worden.

Kritisch zu hinterfragen ist die Tatsache, dass die Auswertung einzelner Videosequenzen mittels Microscan Analysis Software (MAS) von 2 Untersuchern durchgeführt wurde. Um interindividuelle Variabilität zu minimieren, wurde der Vorgang vor Auswertungsbeginn zunächst an 10 Beispielsequenzen eingeübt und abgestimmt. Danach wurden Ergebnisse der nächsten 10 Sequenzen auf Abweichungen getestet. Diese waren nicht signifikant unterschiedlich.

Im Zeitraum von Oktober 2006 bis Oktober 2008 wurden 34 Frühgeborene rekrutiert und im Rahmen der Studie untersucht. Die Ergebnisse von 21 Frühgeborenen wurden statistisch verwertet (s. S. 44, 3.1 Patientenkollektiv). Durch die zeitliche Einschränkung war eine Ausweitung der Studie mit mehr Probanden zur Erhöhung der statistischen Qualität leider nicht möglich.

### 4.2 Komplexität der Fragestellung

Die Zusammenhänge zwischen systemischer Hypotonie und den Veränderungen von Mikrozirkulation erwiesen sich als äußerst komplex und durch multiple Faktoren beeinflussbar. Es ist bekannt, dass sich bei akuten Vorgängen, wie Sepsis und Schock, oder chronischen, wie Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Veränderungen der kleinen Gefäße oder funktionelle Defekte wie z. B. Permeabilitätsstörungen der Endothelmembran finden. [55, 56] De Backer et al. konnten bei Sepsis-Patienten zeigen, dass häufig Veränderungen des Blutflusses vorzufinden sind, die mit einer Verminderung der Gefäßdichte und reduzierter Anzahl perfundierter kleiner Gefäße ( $< 20 \mu\text{m}$ ) einhergehen. Bei Patienten mit schlechtem Outcome fand sich eine deutlichere Minderperfusion und Verminderung der Gefäßdichte. [57] Diese Kriterien wurden in unseren Messungen berücksichtigt.

Um gut vergleichbare Daten zu erreichen, war es wichtig, strenge Einschluss- und Ausschlusskriterien zu bestimmen. Die Einschlusskriterien waren ein Gestationsalter von weniger als 32 SSW und ein Geburtsgewicht unter 1500 g. Die Ausschlusskriterien waren erhöhte Infektionsparameter - definiert als C-reaktives Protein (CRP)  $> 1,0 \text{ mg/l}$  - schwere kongenitale oder erworbene Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge, des Urogenitaltraktes, des zentralen Nervensystems, des Gastrointestinaltraktes und der Haut sowie fehlende Zustimmung der Eltern. Auf Grund der strengen Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie des großen zeitlichen Aufwands, mit dem die Untersuchung verbunden war, zeigte sich die Rekrutierung der geeigneten Probanden als äußerst schwierig. Von den 34 rekrutierten Frühgeborenen mussten sieben Kinder wegen einer Infektion ausgeschlossen werden. Um besser vergleichbare Daten zu erreichen, wurden Datensätze von 6 Neugeborenen (1 aus der Hypotonie-Gruppe und 5 aus der Kontrollgruppe), welche ein Gestationsalter von über 30 Wochen hatten, aus der Studie retrospektiv ausgeschlossen.



Die Frühgeborenen wurden auf der Neugeborenen-Intensivstation nach dem Standardverfahren behandelt. Die Mikrozirkulationsuntersuchung erfolgte nach dem Studienprotokoll zu bestimmten vordefinierten Zeiten. Insgesamt sind für jedes Kind vier Messzyklen vorgesehen worden. Bei schlechtem Allgemeinzustand mancher Säuglinge war es schwierig, das Studienprotokoll exakt einzuhalten. In jeder der beiden Gruppen wurde ein Kind bei erstem Messzeitpunkt (Lebensstunde 6) nicht rechtzeitig gemessen und jeweils zwei Kinder aus jeder Gruppe wurden wegen technischen Problemen bei letztem Messzeitpunkt (Lebensstunde 48) nicht untersucht. Bei einem Kind aus der Kontrollgruppe fehlt die zweite Messung (Lebensstunde 12).

### 4.3 Klinische Anwendbarkeit von SDF Imaging

Ein wichtiger Aspekt dieser Studie war die klinische Anwendbarkeit von SDF Imaging bei extrem Frühgeborenen. Untersucht wurden das diagnostische Potential, die Aussagekraft der mikrozirkulatorischen Aufnahmen, sowie die Sicherheit, Praktikabilität und die Limitationen von SDF Imaging.

#### 4.3.1 Qualitätssicherung der Bildaufnahme

Im Jahr 2006 legte De Backer et al. bei einer Konsensuskonferenz in Amsterdam 5 Kriterien fest, die bei der Erhebung mikrozirkulatorischen Bildmaterials zu beachten sind. [80] Durch diese 5 Eckpunkte soll eine hohe Bildqualität und Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet werden:

- **Mehrfachmessung:** Angesichts intrinsischer Variabilität der Mikrozirkulation [57, 70] ist es wichtig, dass mindestens 3, idealerweise 5 Videosequenzen pro Organ aufgenommen werden. In unserer Studie wurden pro Kind und Messzeitpunkt mindestens 10 Sequenzen mit einer Mindestdauer von 10 sec. aufgenommen. Die 3 qualitativ besten Videosequenzen wurden offline ausgewertet und deren Ergebnisse gemittelt.

- **Vermeidung von Druckartefakten:** Die Kapillaren und Venolen sind komprimierbar, dementsprechend reagieren diese Gefäße sehr empfindlich auf Druck, der auf die Haut ausgeübt wird. Bei zu starkem Druck des Mikroskops während des Messvorgangs können vor allem Venolen leicht kollabieren, wodurch die Durchblutung gestört und die Messergebnisse verfälscht werden. Durch entsprechende Handhabung der MicroScan Kamera und Messung unter ständiger Bildkontrolle konnten Druckartefakte weitgehend vermieden bzw. frühzeitig erkannt werden.
- **Eliminieren von Flüssigkeiten zwischen Mikroskop und untersuchtem Gewebe:** bei Messungen an der Schleimhaut (z.B. sublingual) soll an der Messstelle das Sekret entfernt werden.
- **Richtige Fokussierung des Mikroskops, Kontrasteinstellung und Optischer Zoom:** vor dem Aufzeichnen der Videosequenz wurden unter Bildkontrolle Fokussierung, Helligkeit sowie Kontrast eingestellt. Bei dem Mikroskop wurde, wie gefordert die 5-fache optische Vergrößerung verwendet.
- **Hohe Bildaufnahmequalität:** das vom Mikroskop erstellte analoge Videosignal wurde mittels Konvertiergerät (Canopus ADVC-110 Advanced DV Converter) ins PAL-Videoformat digitalisiert. Vom „Canopus“ wurde das digitale Signal auf ein Notebook übertragen und auf der Festplatte im Audio Video Interleaved (AVI) Format in voller Größe, ohne Komprimierung abgespeichert.

Alle erwähnten Kriterien wurden in unseren Messungen berücksichtigt. Somit wurde eine gute Messqualität sichergestellt.

#### 4.3.2 Auswertung

Zur Auswertung der mikrozirkulatorischen Datensätze wurde die Microscan Analysis Software - MAS, Version 1.0 (MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande) benutzt. Dieses neu entwickelte Programm ist aufgrund automatischer Gefäßdetektion sowie wichtiger Zusatzfunktionen, wie Bewegungsstabilisierung und Kontrastoptimierung, der Alternativsoftware Capiscope und der Grid Methode vorzuziehen. [80]

Die Aufnahmen werden semiautomatisiert ausgewertet. Nach dem Einlesen der entsprechenden Mikrozirkulationssequenz wird zunächst von dem Benutzer entschieden, ob Helligkeit und Kontrast optimiert werden müssen. Manuell wird auch das „Image stabilization tool“, sowie das Mitteln einzelner Frames auf ein Bild durch das „Image stabilization tool“ aktiviert. Als nächstes erkennt die Software abgebildete Gefäße, berechnet deren Durchmesser sowie die funktionelle Gefäßdichte, und erstellt eine farbkodierte Analyse, bei der einzelne Kapillaren je nach Durchmesser mit unterschiedlichen farblichen Linien markiert sind. Zusätzlich ist es möglich, die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten zu berechnen, und die Qualitätsbestimmung nach Boerma durchführen zu lassen [81]. Der Untersucher kann die automatisch erstellte Analyse manuell korrigieren, indem er falsch markierte Artefakte (z.B. Lanugohaar) demarkiert, und nicht erkannte Gefäße nachmarkiert. Bei diesem Schritt lässt sich eine geringfügige Subjektivität nicht völlig vermeiden. Das ganze Prozedere dauert pro Einzelsequenz ca. 15-30 Minuten und ist damit sehr zeitaufwendig. Eine Weiterentwicklung des Verfahrens in Richtung einer Vollautomatisierung wäre wünschenswert. Abgesehen von der Zeiteinsparung und einer höheren Praktikabilität würde durch den Wegfall der interindividuellen Variabilität auch die Objektivität steigen.

### 4.3.3 Mikrozirkulatorische Parameter

In vorliegender Studie wurden die **funktionelle Gefäßdichte**, **Verteilung der Gefäßdurchmesser** und die **Vessel Coverage** ausgewertet. Mit diesen Parametern kann die Qualität der Hautperfusion beschrieben und an Hand von absoluten Werten dargestellt werden.

Andere Parameter wie die Qualität des Flusses (Microcirculatory Flow Indexes - MFI) und die Flussgeschwindigkeit wurden aus mehreren Gründen nicht analysiert. Das mikrozirkulatorische Fluss-Index (MFI) muss von dem Benutzer manuell bewertet werden. Dabei kann die Beeinträchtigung des Flusses einerseits durch pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation, andererseits aber auch durch versehentliche Druckartefakte verursacht sein. Die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten variiert wiederum stark innerhalb der einzelnen Gefäßgrößen und eine direkte quantitative Beurteilung der Geschwindigkeit in

jedem einzelnen Gefäß ist praktisch nicht möglich. [82] Folglich sind genaue Werte nur schwer zu erreichen. Deshalb wurde auf diese Messungen verzichtet.

### **Funktionelle Gefäßdichte**

Die Funktionelle Gefäßdichte (FVD) ist ein quantitativer Indikator für die Hautdurchblutung und der wichtigste mikrozirkulatorische Parameter. Bei der Messung werden nur perfundierte Kapillaren erfasst, weshalb sie indirekt als ein Größenwert für die Sauerstoffversorgung des Gewebes angesehen werden kann. [83]

Die Relevanz des Parameters „funktionelle Gefäßdichte“ ist in verschiedenen Studien belegt worden. Hiedl, Schwepcke et al. zeigten eine reduzierte FVD bei extrem Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikanten PDA. Ursächlich dafür ist vermutlich eine durch den PDA ausgelöste Hypoperfusion der Peripherie. [84] Kerger et al. beobachteten, dass eine ausreichende funktionelle Kapillardichte der entscheidende Faktor zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden beim hämorrhagischen Schock ist. [85] Eine reduzierte FVD bei Patienten mit septischem und kardiogenem Schock fanden auch De Backer et al.. [86] Weidlich et al. zeigten bei Frühgeborenen mit laborchemisch bestätigter Infektion einen signifikanten Abfall der FVD verursacht durch verschlechterte Mikrozirkulation. [87]

Die funktionelle Gefäßdichte kann durch viele interagierende Faktoren beeinflusst werden. Folgende klinische Parameter haben wir bei dem Vergleich unserer zwei Gruppen berücksichtigt:

- **Gestationsalter:** die Entwicklung der Mikrozirkulation in utero ist bisher noch nicht genügend erforscht. Dennoch kann man annehmen, dass sich mit zunehmendem Reifegrad auch die Struktur der Mikrozirkulation verändert. Deswegen wurden, um besser vergleichbare Daten zu erreichen, 6 Kinder (1 aus der Hypotonie Gruppe, 5 aus der Kontrollgruppe) mit Gestationsalter über 30 Wochen retrospektiv ausgeschlossen. Dadurch war das Gestationsalter der Kinder in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich und dieser potentielle Störfaktor wurde beseitigt.
- **Geschlecht:** geschlechtsspezifische Unterschiede in der Mikrozirkulation hat man in mehreren Studien beschrieben. [113] Mögliche Ursachen für die Dominanz von Jungen in der Hypotonie Gruppe, sowie Mädchen in der Kontrollgruppe werden unter 4.4.3 auf der S. 72 diskutiert.

- **Hämatologische Parameter:** Genzel-Boroviczény et al. haben einen Zusammenhang zwischen steigendem Hämoglobingehalt und einem Anstieg der funktionellen Gefäßdichte beschrieben. [88] Auch Kroth et al. berichten von einer hochsignifikanten, positiven Korrelation zwischen FVD und Hämoglobingehalt in den ersten Lebenswochen. [89] Folglich könnten Hämatologische Parameter wie der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit die Ergebnisse beeinflussen. In unserer Studie gab es jedoch zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Hämatokrit und Hämoglobingehalt, welche die erhöhte funktionelle Gefäßdichte in der Hypotonie Gruppe zur 6 Lebensstunde erklären könnten.
- **Infektion:** neonatale Infektionen können Unterschiede in den Ergebnissen verursachen. Weidlich et al. konnten infektionsassoziierte Veränderungen der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen nachweisen und einen signifikanten Abfall der FVD bei Frühgeborenen mit laborchemisch bestätigten Infektion zeigen. [87] Aus diesem Grund wurden 6 Kinder, bei den die CRP-Konzentration im Blut über 1,0 mg/d lag, ausgeschlossen.
- **Respiratorische Parameter:** Tracheale Intubation könnte durch eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks zu einer Verringerung des Schlagvolumens führen und dadurch unter Umständen die Mikrozirkulation beeinflussen. [90] In der Hypotonie Gruppe wurden 9 Kinder und in der Kontrollgruppe 5 Kinder intubiert. Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich der Intubation. Folglich werden die Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessung nicht beeinflusst.

### Verteilung der Gefäßdurchmesser

Dieser Parameter zeigt die prozentuelle Verteilung der Gefäße hinsichtlich ihrer Durchmesser. Der Gefäßdurchmesser wird aus der Breite der Erythrozytensäule im beobachteten Gefäß berechnet.

Eine Verschiebung der Gefäßverteilung wurde vor allem bei schwerwiegenden Krankheitsfällen beschrieben. De Backer et al. beobachteten bei Patienten mit schwerer Sepsis einen signifikanten Abfall der kleinen Gefäße (Gefäße mit einem Durchmesser von

<20µm). [57] Hiedl, Schwepcke et al. zeigten bei Frühgeborenen mit hämodynamisch signifikanten PDA einen signifikant höheren Prozentsatz an kleinen Gefäßen, bei gleichzeitig erniedrigtem Anteil an mittleren und großen Gefäßen. Dabei wird das Eröffnen der kleinen Gefäße als Reaktion auf den durch hämodynamisch wirksamen Ductus ausgelösten Volumenmangel (durch die Hypoperfusion in der Peripherie) diskutiert. [84]

In unserer Studie haben wir weder in der Hypotonie Gruppe noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Veränderung der Verteilung von Gefäßdurchmesser in den ersten 48 Lebensstunden beobachtet. Dieses Ergebnis korrespondiert mit den Daten von Kroth et al., die in ihrer Studie bei Frühgeborenen innerhalb des ersten Lebensmonats keine Verschiebung der Gefäßdurchmesser feststellten.

Im Vergleich der Hypotonie Gruppe zur Kontrollgruppe zeigen sich in der Verteilung von Gefäßdurchmessern zwar keine signifikanten Unterschiede, in der Hypotonie Gruppe kann man aber tendenziell einen höheren Prozentsatz an kleinen Gefäßen, bei einem niedrigeren Anteil an mittleren und großen Gefäßen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten. Diese Tendenz könnte der Beobachtung von Hiedl, Schwepcke et al. bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten PDA entsprechen. Die Vasokonstriktion größerer Gefäße könnte eine Reaktion auf die arterielle Hypotonie sein. Dabei werden bei drohender Gewebhypoxie kleinere Gefäße auf Kosten der Gefäße mit größeren Durchmessern rekrutiert. Durch diese Veränderung des Blutflusses im Gefäßbett könnte ein ausreichender intrakapillärer Gefäßdruck gewährleistet und ein Kollabieren der Kapillaren verhindert werden. Die Hypoperfusion wäre somit durch die im Vergleich vermehrte Durchblutung von kleinen Gefäßen ausgeglichen und eine ausreichende Sauerstoffversorgung wäre somit gewährleistet. [84]

## **4.4 Veränderung der Mikrozirkulation**

Eine intakte Mikrozirkulation, welche eine ausreichende periphere Gewebsoxygenierung gewährleistet, ist essentiell für das Outcome des Säuglings. Allerdings ist der zentrale Blutdruck nur ein schlechter Indikator für die Sauerstoffzufuhr zum Gewebe. [91, 92] Die Messung mikrozirkulatorischer Durchblutung kann als eine wichtige Ergänzung der gebräuchlichen makrozirkulatorischen Parameter angesehen werden. Bei Kindern mit

septischem Schock, respiratorischer Insuffizienz und inhalativer Gabe von NO, sowie extrakorporaler Membranoxygenierung konnten die Veränderungen der Mikrozirkulation visualisiert und gemessen werden. [93-95]

#### **4.4.1 Hypotonie Gruppe vs. Kontrollgruppe**

In unserer Hypotonie Gruppe zeigten sich zu der Lebensstunde 6 eine signifikant höhere funktionelle Gefäßdichte und gleichzeitig ein signifikant niedrigerer mittlerer arterieller Druck als in der normotonen Kontrollgruppe. Nach erfolgreicher antihypotensiver Therapie bestanden zu der Lebensstunden 12, 24 und 48 weder bei funktioneller Gefäßdichte, noch bei mittlerem arteriellem Druck signifikante Unterschiede.

Arterielle Hypotonie – ohne Nachweis eines Schocks – kann durch folgende Faktoren hervorgerufen werden: eingeschränkte Regulierung des peripheren vaskulären Tonus, perinatale Asphyxie, hämodynamisch signifikanter PDA, Infektion und relative Nebenniereninsuffizienz. [96-98] Bei unserem Patientenkollektiv konnten wir sowohl Infektion, als auch perinatale Asphyxie ausschließen und in der Prävalenz von PDA bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Folglich könnte die arterielle Hypotonie bei unseren Säuglingen entweder durch eine gestörte periphere Vasoregulation oder eine Nebenniereninsuffizienz erklärt werden. Kurze Zeit bevor wir die erhöhte FVD in der Hypotonie Gruppe zur 6. Lebensstunde beobachtet haben, wurde die antihypotensive Therapie bei Säuglingen dieser Gruppe eingeleitet. Zu diesem Zeitpunkt war das FVD in der Kontrollgruppe signifikant niedriger. Demnach könnte die zur 6. Lebensstunde erhöhte FVD möglicherweise durch den Abfall mikrovaskulären Tonus und daraus resultierender Umverteilung des Flusses verursacht sein. Dieser Effekt könnte durch das bei der Therapie verwendete Dobutamin verstärkt sein.

#### **4.4.2 Auswirkungen antihypotensiver Intervention auf die Mikrozirkulation**

Die vasoaktive Therapie beeinflusst die periphere Durchblutung und könnte eine zusätzliche Erklärung für unsere Beobachtung sein. Säuglinge unserer Hypotonie Gruppe wurden primär

mit Dobutamin behandelt. Dieses synthetische Katecholamin stimuliert sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Rezeptoren, dabei relativ  $\beta_1$ -kardioselektiv. In der effektivsten Dosierung (2-15 g / kg / min) erhöht Dobutamin den Blutdruck durch die Erhöhung der Herzkontraktilität, des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens. Es ist ein wirksames Mittel bei Neugeborenen-Hypotonie, die begleitet ist von myokardialer Dysfunktion und niedriger Herzleistung. [37, 38, 99-102] Auf der anderen Seite kann der  $\beta_2$  vermittelte gefäßerweiternde Effekt, welcher den koronaren Blutfluss und die myokardiale Sauerstoffversorgung erhöht, auch die periphere Vasodilatation vermitteln. [103-105] Dies könnte ein erhöhtes FVD unter Dobutamin-Therapie erklären.

Allerdings wurden einige Säuglinge auch mit Dopamin behandelt. Dopamin hat eine konträre Wirkung auf die periphere Durchblutung. Durch die Stimulierung peripherer  $\alpha_1/\alpha_2$  adrenerger und dopaminerger Rezeptoren erhöht es den systemischen Gefäßwiderstand (periphere Vasokonstriktion) und führt so zur Erhöhung des Blutdrucks. Diese Wirkung könnte Dobutamin verstärken, weshalb man eine Reduzierung des FVD der Haut erwarten würde. [103-105] Unsere Beobachtung könnte man durch folgende Effekte erklären: gestörte Vasoregulation und pathologische Vasodilatation peripherer Gefäße führen zur arterieller Hypotonie, die man als erhöhtes FVD in den ersten 12 Lebensstunden beobachten kann. [106] Dobutamin, welches das primäre antihypotone Therapeutikum war, könnte die Vasodilatation noch verstärkt haben. In der Hypotonie Gruppe wurden nur 3 Kinder mit Dopamin in sehr niedriger Dosierung zusätzlich zu Dobutamin behandelt. Das könnte erklären, wieso die vasokonstriktive Wirkung von Dopamin in unserer Studie nicht beobachtet wurde.

#### **4.4.3 Dominanz der Jungen in der Hypotonie Gruppe**

Die Dominanz der Jungen in der Hypotonie Gruppe, sowie die der Mädchen in der Kontrollgruppe ist nicht überraschend, allerdings von großem Interesse. Es ist bekannt, dass bei männlichen Frühgeborenen Mortalität und Morbidität signifikant höher liegen als bei weiblichen. [107-109] Die zugrundeliegenden Mechanismen dieses Geschlechtsdimorphismus sind bis heute nicht genau geklärt. Einige Studien haben gezeigt, dass die Blutkonzentration von Hormonen wie Vasopressin, Corticotropin, Angiotensin, Katecholaminen und Kortikosteroiden geschlechtsspezifisch unterschiedlich ist. So haben frühgeborene Mädchen deutlich höhere Katecholamin-Blutspiegel als Jungen, was ein



---

wichtiger Grund für die höhere Prävalenz der Jungen in unserer Hypotonie Gruppe sein könnte. [110-112]

Unsere Ergebnisse sind in Bezug auf die Geschlechterverteilung in Übereinstimmung mit den Daten von Stark et al. [113, 114] Mit Hilfe der Laser-Doppler-Flussmessung untersuchten sie den mikrovaskulären Blutfluss bei extrem frühgeborenen Säuglingen (Gestationsalter 24.-28. Woche). In den ersten 72 Lebensstunden zeigte sich bei den Jungen ein signifikant höherer mikrovaskulärer Blutfluss als bei den Mädchen. Gleichzeitig bestand ein Zusammenhang zwischen der Vasodilatation und dem Acetylcholin-Blutspiegel. Als mögliche Ursachen werden ein unreifes sympathoadrenerges System und eine relative Unempfindlichkeit der Acetylcholin-Rezeptoren bei männlichen Frühgeborenen diskutiert. Somit könnte die höhere FVD zu Stunde 6 auch gegebenenfalls durch die Geschlechterverteilung bedingt sein.

## **4.5 Ausblick**

Möglicherweise könnte die Messung mikrozirkulatorischer Parameter helfen, die Auswirkungen arterieller Hypotonie auf die mikrozirkulatorische Durchblutung individuell zu beurteilen und bei individueller Therapieentscheidung behilflich sein.

Im klinischen Alltag wird allerdings die Anwendung des Sidestream Dark Field Imaging durch den noch sehr zeitaufwendigen Mess- und vor allem Auswertungsvorgang limitiert. Für die klinische Praxis wäre ein Algorithmus zur schnellen, komplett automatisierten Auswertung der Datensätze erforderlich.

## 5 Zusammenfassung

Systemische Hypotonie ist eine häufige Komplikation der Frühgeburt und betrifft bis zu ein Drittel der Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht. Bei hypotonen Frühgeborenen ist das Risiko einer zerebralen Schädigung erhöht, es kann zu intraventrikulären Blutungen und periventrikulärer Leukomalazie kommen. Schwere Hypotonie kann zu Nieren- und Leberschäden führen, sowie eine nekrotisierende Enterokolitis verursachen. Im klinischen Alltag orientiert sich die Behandlung einer neonatalen Hypotonie üblicherweise an Erfahrungswerten, Leitlinien oder „Daumenregeln“, deren Wertigkeit wissenschaftlich leider nicht belegt ist.

Die kleinste funktionelle Einheit des kardiovaskulären Systems ist die Mikrozirkulation. Sie hat eine zentrale Funktion bei den Austauschvorgängen zwischen Blutbahn und Interstitium. Frühgeborene sind wegen ihrer begrenzten Fähigkeit zur Kompensation und ihrer Unreife besonders empfindlich gegenüber einer mikrozirkulatorischen Fehlfunktion.

Die vorliegende Studie untersuchte die Entwicklung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen in den ersten 48 Stunden. Im Fokus stand die mögliche Beziehung zwischen mikrozirkulatorischen Parametern und systemischen Blutdruck. Außerdem wurden die Auswirkungen einer antihypotensiven Therapie mit Katecholaminen auf die Mikrozirkulation untersucht.

In der prospektiven, kontrollierten Beobachtungsstudie wurden 21 Frühgeborene mittels nicht-invasiver Intravitalmikroskopie (SDF-Imaging, MicroScan Video Mikroskop System, 5 x Vergrößerung) untersucht. Die Frühgeborenen wurden nach therapeutischen Kriterien in zwei Gruppen unterteilt. 10 Kinder (9 Jungen, 1 Mädchen) wurden in die **Hypotonie Gruppe** (GA: 26,1 SSW; GG: 815 g) und 11 Frühgeborene (4 Jungen, 7 Mädchen) in die **Kontrollgruppe** (GA: 27,1 SSW; GG: 883 g) eingeteilt. Die SDF-Messungen wurden zur Lebensstunde 6, 12, 24 und 48 an der Innenseite des rechten Oberarmes durchgeführt. Messsynchron wurden systemischer Blutdruck (Systole, Diastole, mittlerer arterieller Druck) und alle relevanten klinischen Parameter dokumentiert. Die Datenauswertung erfolgte mit der semiautomatischen Microscan Analysis Software (MAS). Pro Messzeitpunkt und Kind wurden die drei qualitativ hochwertigsten Videosequenzen ausgesucht, verblindet und von 2

Untersuchern ausgewertet. Analysiert wurden die funktionelle Gefäßdichte, Verteilung der Gefäßdurchmesser und die Vessel Coverage.

In der Hypotonie Gruppe zeigte sich kurze Zeit nach Einleitung der antihypotensiver Therapie mit Dobutamin zur 6. Lebensstunde eine signifikant höhere funktionelle Gefäßdichte (FVD) als in der Kontrollgruppe. Gleichzeitig waren der mittlere arterielle Druck in der Hypotonie Gruppe zur 6. Lebensstunde und der systolische Druck zur 6. und 12. Lebensstunde signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die zur 6. Lebensstunde erhöhte FVD könnte durch den Abfall mikrovaskulären Tonus und daraus resultierender Umverteilung des Flusses verursacht sein. Dieser Effekt könnte zusätzlich durch die  $\beta_2$  vermittelte gefäßerweiternde Wirkung von Dobutamin verstärkt sein. Nach erfolgreicher antihypotensiver Therapie bestanden zu der 12., 24. und 48. Lebensstunde weder bei funktioneller Gefäßdichte, noch bei mittlerem arteriellem Druck signifikante Unterschiede.

Drei Säuglinge wurden auch mit Dopamin behandelt. Durch die Stimulierung peripherer  $\alpha_1/\alpha_2$  adrenerger und dopaminerger Rezeptoren erhöht Dopamin den systemischen Gefäßwiderstand und führt so zur peripheren Vasokonstriktion, weshalb man eine Reduzierung des FVD der Haut erwarten würde. In der Hypotonie Gruppe wurden allerdings nur 3 Kinder mit Dopamin in sehr niedriger Dosierung zusätzlich zu Dobutamin behandelt. Das könnte erklären, wieso die vasokonstriktive Wirkung von Dopamin in unserer Studie nicht beobachtet wurde.

Es ist bekannt, dass bei männlichen Frühgeborenen die Mortalität und Morbidität signifikant höher liegen als bei weiblichen. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieses Geschlechtsdimorphismus sind bis heute nicht genau geklärt. Die Blutkonzentration von Hormonen wie Vasopressin, Corticotropin, Angiotensin, Katecholaminen und Kortikosteroiden ist geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Frühgeborene Mädchen haben deutlich höhere Katecholamin-Blutspiegel als Jungen, was ein wichtiger Grund für die höhere Prävalenz der Jungen in unserer Hypotonie Gruppe sein könnte. Folglich könnte die höhere FVD zu Stunde 6 auch gegebenenfalls durch die Geschlechtsverteilung bedingt sein.

## 7 Anhang

### 7.1 Klinische Daten der Hypotonie Gruppe

	APGAR				Gestation		Geschlecht	GG	NspH	Erstes Labor nach Geburt			
	1 min	2 min	5 min	10 min	SSW	Tag				BE	HK	Hb	CRP
Kind_1	3	7	9	9	23	6	m	695	7,46	-3	37	12,4	0
Kind_2	1	1	6	7	29	0	m	980	7,34	-3	41	13,2	0
Kind_3	9	10	10	10	26	4	m	715	7,38	-6	43	14,6	0,4
Kind_4	9	9	10	10	26	4	m	810	7,31	-4	44	14,0	0,5
Kind_5	9	9	10	10	26	1	m	780	7,35	-7	44	14,7	0
Kind_6	7	8	9	9	26	1	m	811	7,30	-7	39	13,2	0
Kind_7	8	5	7	9	29	0	m	1440	7,39	-6	50	18,3	0,3
Kind_8	8	5	7	9	25	5	w	725	7,43	-5	47	16,0	0,2
Kind_9	4	2	7	9	23	4	m	495	7,34	-6	40	12,7	0
Kind_10	3	4	4	5	24	6	m	700	7,37	-2	44	15,9	1,3

Tabelle 10: Klinische Daten der Hypotonie Gruppe.

## 7.2 Klinische Daten der Kontrollgruppe

	APGAR				Gestation		Ge- schlecht	GG	NspH	Erstes Labor nach Geburt			
	1 min	2 min	5 min	10 min	SSW	Tag				BE	HK	Hb	CRP
Kind_1	8	8	10	10	25	5	m	985	7,36	-5	45	14,7	0
Kind_2	9	7	9	10	28	6	m	1215	7,34	-2	37	12,9	0
Kind_3	4	5	8	8	26	6	m	575	7,28	-6	45	15,1	0
Kind_4	1	1	3	5	24	2	w	524	7,05	-11	35	11,5	0
Kind_5	9	10	10	10	29	4	w	710	7,29	1	48	16,2	0
Kind_6	7	6	6	9	26	5	m	1086	7,37	-7	50	16,5	0
Kind_7	8	8	10	10	25	1	w	775	7,42	-1	48	15,6	0
Kind_8	9	9	10	10	28	5	w	850	7,29	-7	63	21	0
Kind_9	7	8	9	8	27	0	w	1135	7,31	-2	42	13,9	0
Kind_10	8	9	10	10	26	0	w	760	7,32	-1	49	16	0
Kind_11	2	2	6	7	29	0	w	1100	7,3	-6	39	12,7	0

Tabelle 11: Klinische Daten der Kontrollgruppe

## 7 Literaturverzeichnis

1. WHO, *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. World Health Organization 2012, 2012.
2. Dr. Matthias Keller, P.D.H.L., *EU Benchmarking Report 2009/2010*. The European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI), 2010.
3. AG, P., *The Evolution of Neonatology*. Pediatric Research. 58(4):799-815, 2005 Oct. , 2005.
4. Schubert I, H.K., Kahl H, Köster I, Meyer Ch, Reiter S, *Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheit von Kindern und Jugendlichen 2004*. Robert Koch-Institut, Berlin 2004, 2004.
5. Atzpodien K, B.J., Ellert E, Erdmann F, Erhart M, Gaber E, Horch K *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Schleswig-Holstein*. Robert Koch-Institut, 2007.
6. Gravett, M.G., Rubens, C.E., & Nunes, T.M., *Global report on preterm birth and stillbirth (20f7)*. BMC Pregnancy and Childbirth 2010, 2010.
7. Frieze K, D.J., Kirschner W, Schäfer A, Elkeles T, *Risikofaktoren der Frühgeburt und ihre Bedeutung für Prävention und Gesundheitsförderung - Eine Analyse auf der Grundlage des BabyCare-Programms*. Gesundheitswesen, 2003.
8. Dudenhausen J W, K.R., *Psychosoziale Belastungen als Risikofaktoren der Frühgeburt - Erste Befunde der Daten des BabyCare-Projekts*. Zentralbl Gynakol 2003; 125: 112-122, 2003.
9. Genzel-Boroviczény O, F.K., *Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit*. Dtsch Arztebl 2006; 103(28-29):A 1961-4., 2006.
10. Wolke, D., J. Schulz, and R. Meyer, *Entwicklungslangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborenen*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2001. **149**(13): p. S53-S61.
11. Johnson A, B.U., Yudkin P, Hockley C, Wariyar U, Gardner F, Mutch L, *Health and school performance of teenagers born before 29 weeks gestation*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F190-F198, 2003.
12. Eichenwald EC, S.A., *Management and outcomes of very low birth weight*. N Engl J Med 2008;358:1700-11., 2008.
13. Al-Aweel I, P.D.M., Rubin L P, Shah B, WeisbergerS, Richardson D K, *Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs*. Journal of Perinatology 2001; 21:272 – 278., 2001.

- 
14. Laughon, M., et al., *Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week*. Pediatrics, 2007. **119**(2): p. 273-80.
  15. A.M.C. Watkins, C.R.W., R.W.I. Cooke *Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants*. Early Human Development. 19 (1989) 103-110 Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd. , 1989.
  16. Mupanemunda, R.H., *Cardiovascular support of the sick neonate*. Current Paediatrics, 2006. **16**(3): p. 176-181.
  17. Barrington, K.J., *Hypotension and shock in the preterm infant*. Semin Fetal Neonatal Med, 2008. **13**(1): p. 16-23.
  18. Barrington, K.J. and E.M. Dempsey, *Cardiovascular support in the preterm: treatments in search of indications*. J Pediatr, 2006. **148**(3): p. 289-91.
  19. F, F.W., *The intrinsic physiologic properties of the developing heart*. Progress in Cardiovascular Diseases. 15(1):87-111, 1972 Jul-Aug. , 1972.
  20. Landry D W, O.J.A., *The pathogenesis of vasodilatory shock*. New England Journal of Medicine. 345(8):588-95, 2001 Aug 23. , 2001.
  21. Stopfkuchen, H., *Was ist beim Frühgeborenen ein ausreichender Blutdruck*. Klin Paediatr 2003; 215: 16–21 . , Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0300-8630, 2003.
  22. J Lee, V.S.R., K W Tan, *Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:F168–F170, 1999.
  23. Barr, P.A.B., P E. Sumners, J. Cassady, G., *Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants*. Pediatrics. 60(3):282-9, 1977 Sep., 1977.
  24. Deshpande, S.A.P., M P., *Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies*. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition. 76(1):F15-20, 1997 Jan., 1997.
  25. Pellicer, A., et al., *Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial*. Pediatrics, 2005. **115**(6): p. 1501-12.
  26. S Ezaki, M.T., *Evaluation and Treatment of Hypotension in Premature Infants*. The Cardiovascular System - Physiology, Diagnostics and Clinical Implications, David C. Gaze (Ed.), ISBN: 978-953-51-0534-3, 2012.
  27. Subhedar, N.V., *Treatment of hypotension in newborns*. Seminars in Neonatology, 2003. **8**(6): p. 413-423.

- 
28. Ibrahim H, S.I., Subhedar NV, *Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD003662. DOI: 10.1002/14651858.CD003662.pub4., 2011.
  29. Dempsey, E.M. and K.J. Barrington, *Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant*. J Perinatol, 2006. **26**(11): p. 677-81.
  30. K Bauer, O.L., H T Versmold, *Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants*. Archives of Disease in Childhood 1993; 69: 521-522, 1993.
  31. Goldberg R N, et al., *The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant*. Journal of Pediatrics. 96(6):1060-3, 1980 Jun., 1980.
  32. Greenough, A., et al., *Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants*. Eur J Pediatr, 2002. **161**(6): p. 319-23.
  33. Andrew K. Ewer, et al., *Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation*. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2003, 17, 180–186, 2003.
  34. Osborn DA, Paradisis M, and E. NJ., *The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005090. DOI:10.1002/14651858.CD005090.pub2., 2007.
  35. I, S., *Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children*. Journal of Pediatrics. 126(3):333-44, 1995 Mar., 1995.
  36. J Zhang, et al., *Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:F99–F104, 1999.
  37. Bhatt-Mehta, V. and M.C. Nahata, *Dopamine and Dobutamine in Pediatric Therapy*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 1989. **9**(5): p. 303-314.
  38. Martinez, A.M., J.F. Padbury, and S. Thio, *Dobutamine Pharmacokinetics and Cardiovascular Responses in Critically Ill Neonates*. Pediatrics, 1992. **89**(1): p. 47.
  39. Lindner, W., *Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants*. Acta Paediatrica, 2002. **91**(5): p. 566.
  40. Watterberg, K.L., *Adrenal Insufficiency and Cardiac Dysfunction in the Preterm Infant*. Pediatr Res, 2002. **51**(4): p. 422-424.
  41. Ng, P.C., et al., *Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency*. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 2001. **84**(2): p. F122-F124.



- 
42. Scott, S.M. and K.L. Watterberg, *Effect of Gestational Age, Postnatal Age, and Illness on Plasma Cortisol Concentrations in Premature Infants*. *Pediatr Res*, 1995. **37**(1): p. 112-116.
  43. Moise, A.A. and M.E. Wearden, *Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature*. *Pediatrics*, 1995. **95**(6): p. 845.
  44. *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 261. Auflage. 2007, Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co.*
  45. Bauer, A., D. Bruegger, and F. Christ, *[Microcirculatory monitoring of sepsis]*. *Anaesthesist*, 2005. **54**(12): p. 1163-75.
  46. Verdant, C. and D.D. Backer, *How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside*. *Current Opinion in Critical Care*, 2005. **11**(3): p. 240-244.
  47. Ellis, C.G., J. Jagger, and M. Sharpe, *The microcirculation as a functional system*. *Crit Care*, 2005. **9 Suppl 4**: p. S3-8.
  48. Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. *Crit Care*, 2005. **9 Suppl 4**: p. S13-9.
  49. Segal, S.S., *Regulation of Blood Flow in the Microcirculation*. *Microcirculation*, 2005. **12**(1): p. 33-45.
  50. Pittman, R.N., *Oxygen gradients in the microcirculation*. *Acta Physiologica*, 2011. **202**(3): p. 311-322.
  51. Collins, D.M., W.T. McCullough, and M.L. Ellsworth, *Conducted Vascular Responses: Communication across the Capillary Bed*. *Microvascular Research*, 1998. **56**(1): p. 43-53.
  52. Sarelius, I.H., K.D. Cohen, and C.L. Murrant, *ROLE FOR CAPILLARIES IN COUPLING BLOOD FLOW WITH METABOLISM*. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*, 2000. **27**(10): p. 826.
  53. Buwalda, M. and C. Ince, *Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis?* *Intensive Care Medicine*, 2002. **28**(9): p. 1208-1217.
  54. Jagger, J.E., et al., *Role of erythrocyte in regulating local O<sub>2</sub> delivery mediated by hemoglobin oxygenation*. *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*. **280**(6): p. H2833-9.
  55. Schie, et al., *"Orthogonal polarization spectral imaging"*. *Anaesthesist*, 2002. **51**(7): p. 576-579.
  56. Lindert, J., et al., *OPS imaging of human microcirculation: a short technical report*. *Journal of Vascular Research*. **39**(4): p. 368-72.
  57. De Backer, D., *Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002. **166**(1): p. 98-104.

- 
58. Feihl, F., et al., *Hypertension: A Disease of the Microcirculation?* . Hypertension, 2006. **48**(6): p. 1012-1017.
  59. Serne, E.H., et al., *Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction*. Hypertension, 2001. **38**(2): p. 238-42.
  60. Boas, D.A., et al., *The Accuracy of Near Infrared Spectroscopy and Imaging during Focal Changes in Cerebral Hemodynamics*. NeuroImage, 2001. **13**(1): p. 76-90.
  61. Saetzler, R.K., et al., *Intravital Fluorescence Microscopy: Impact of Light-induced Phototoxicity on Adhesion of Fluorescently Labeled Leukocytes*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1997. **45**(4): p. 505-513.
  62. Groner, W., et al., *Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation*. Nature Medicine, 1999. **5**(10): p. 1209.
  63. Slaaf, D.W., et al., *A versatile incident illuminator for intravital microscopy*. International Journal of Microcirculation: Clinical & Experimental, 1987. **6**(4): p. 391-7.
  64. Genzel-Boroviczeny, O., et al., *Orthogonal polarization spectral imaging (OPS): a novel method to measure the microcirculation in term and preterm infants transcutaneously*. Pediatr Res, 2002. **51**(3): p. 386-91.
  65. Goedhart, P.T., et al., *Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation*. Opt. Express, 2007. **15**(23): p. 15101-15114.
  66. Ince, C., *Sidestream dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation*. Critical Care, 2005. **9**(Suppl 1): p. P72.
  67. Bezemer, R., et al., *Sidestream dark-field imaging versus orthogonal polarization spectroscopic imaging: a comparative study*. Critical Care, 2008. **12**(Suppl 2): p. 1-1.
  68. Treu, C., et al., *Sidestream dark field imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology*. Archives of Dermatological Research, 2011. **303**(2): p. 69-78.
  69. Elbers, P.W.G., et al., *Microcirculatory Imaging in Cardiac Anesthesia: Ketanserin Reduces Blood Pressure But Not Perfused Capillary Density*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2009. **23**(1): p. 95-101.
  70. Trzeciak, S., et al., *Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival*. Ann Emerg Med, 2007. **49**(1): p. 88-98, 98 e1-2.
  71. Elbers, P.W.G. and C. Ince, *The Microcirculation Is a Vulnerable Organ in Sepsis*, in *Mechanisms of Sepsis-Induced Organ Dysfunction and Recovery*, E. Abraham and M. Singer, Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 249-262.

- 
72. De Backer, D.M.D.P., et al., *The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects* \*. Critical Care Medicine, 2006. **34**(2): p. 403-408.
  73. Sakr, Y., et al., *Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**: p. 1825 - 1831.
  74. W. G. Zijlstra, A.B., and O. W. van Assendelft, *Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin determination and application*. 2000: Brill Academic Publishers.
  75. Elbers, P. and C. Ince, *Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness - classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock*. Critical Care, 2006. **10**(4): p. 221.
  76. den Uil, C.A., et al., *The Microcirculation in Health and Critical Disease*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2008. **51**(2): p. 161-170.
  77. Marketa, S., K. Zdenek, and C. Vladimir, *Orthogonal Polarization Spectral (OPS)/Sidestream dark field (SDF) imaging: a new method for the observation of the microcirculation in pediatrics*. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology, 2012. **16**(3): p. 249-253.
  78. Dobbe, J., et al., *Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis*. Med Biol Eng Comput, 2008. **46**: p. 659 - 670.
  79. Dr. J.G.G. Dobbe, P., *MAS User Manual VI.1*. Copyright © 2006 by Academic Medical Center, University of Amsterdam, Dept. Medical Technological Development (MTO), P.O. Box 22700, 1100 DE, Amsterdam, The Netherlands. , 2006.
  80. De Backer, D., et al., *How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference*. Critical Care, 2007. **11**(5): p. R101.
  81. Boerma, E.C., et al., *Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R601-6.
  82. De Backer, D., et al., *Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock*. American Heart Journal, 2004. **147**(1): p. 91-99.
  83. Nolte, D., et al., *Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion?* International Journal of Microcirculation: Clinical & Experimental. **15**(5): p. 244-9.
  84. Hiedl, S., et al., *Microcirculation in Preterm Infants: Profound Effects of Patent Ductus Arteriosus*. The Journal of Pediatrics, 2010. **156**(2): p. 191-196.
  85. Kerger, H., et al., *Systemic and subcutaneous microvascular Po<sub>2</sub> dissociation during 4-h hemorrhagic shock in conscious hamsters*. American Journal of Physiology. **270**(3 Pt 2): p. H827-36.

- 
86. De Backer D, C.J., Vincent J-L, *Use of Orthogonal Polarization Spectral Imaging in Intensive Care*. Prog Appl Microcirc. Basel, Karger 24, 2000. **vol 24, pp 104-109 (DOI: 10.1159/000061951)**.
  87. Weidlich, K., et al., *Changes in microcirculation as early markers for infection in preterm infants--an observational prospective study*. Pediatric Research. **66**(4): p. 461-5.
  88. Genzel-Boroviczeny, O., F. Christ, and V. Glas, *Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants*. Pediatr Res, 2004. **56**(5): p. 751-5.
  89. Kroth, J., et al., *Functional Vessel Density in the First Month of Life in Preterm Neonates*. Pediatr Res, 2008. **64**(5): p. 567-571.
  90. Luecke, T., P. Pelosi, and M. Quintel, *[Haemodynamic effects of mechanical ventilation]*. Anaesthesist, 2007. **56**(12): p. 1242-51.
  91. Weindling, A.M., *Peripheral oxygenation and management in the perinatal period*. Seminars In Fetal & Neonatal Medicine. **15**(4): p. 208-15.
  92. Weindling, M. and F. Paize, *Peripheral haemodynamics in newborns: Best practice guidelines*. Early Human Development, 2010. **86**(3): p. 159-165.
  93. Top, A.P.C.M.D., et al., *Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care \**. Critical Care Medicine, 2011. **39**(1): p. 8-13.
  94. Top, A.P.C.M.D.F.P., et al., *Inhaled nitric oxide improves systemic microcirculation in infants with hypoxemic respiratory failure*. Pediatric Critical Care Medicine, 2011. **12**(6): p. e271-e274.
  95. Top, A.P.C.M.D., et al., *Changes in buccal microcirculation following extracorporeal membrane oxygenation in term neonates with severe respiratory failure \**. Critical Care Medicine, 2009. **37**(3): p. 1121-1124.
  96. Seri, I., *Circulatory support of the sick preterm infant*. Semin Neonatol, 2001. **6**(1): p. 85-95.
  97. Kluckow, M., *Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation*. Early Hum Dev, 2005. **81**(5): p. 429-37.
  98. Sarkar, S., et al., *Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting?* Journal of Perinatology. **27**(6): p. 353-8.
  99. Seri, I. and S. Noori, *Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period*. Early Hum Dev, 2005. **81**(5): p. 405-11.
  100. Sassano-Higgins, S., P. Friedlich, and I. Seri, *A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics*. J Perinatol, 2011. **31**(10): p. 647-55.

- 
101. Seri, I., *Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week*. Journal of Perinatology. **26 Suppl 1**: p. S8-13; discussion S22-3.
  102. Subhedar, N.V. and N.J. Shaw, *Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants*. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3): p. CD001242.
  103. Evans, J.R., et al., *Cardiovascular support in preterm infants*. Clinical Therapeutics, 2006. **28**(9): p. 1366-1384.
  104. Rozé, J.C., et al., *Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant*. Archives of Disease in Childhood, 1993. **69**(1 Spec No): p. 59-63.
  105. Ruffolo, R.R.J.P., *The Pharmacology of Dobutamine*. American Journal of the Medical Sciences, 1987. **294**(4): p. 244-248.
  106. Noori, S., T.A. Stavroudis, and I. Seri, *Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth*. Clinics in Perinatology. **36**(4): p. 723-36, v.
  107. Stevenson, D.K., et al., *Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage*. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition. **83**(3): p. F182-5.
  108. Henderson-Smart, D.J., et al., *Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants*. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition. **91**(1): p. F40-5.
  109. Elsmen, E., I. Hansen Pupp, and L. Hellstrom-Westas, *Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants*. Acta Paediatrica. **93**(4): p. 529-33.
  110. Ingemarsson, I., *Gender aspects of preterm birth*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2003. **110**: p. 34-38.
  111. Greenough, A., et al., *Plasma catecholamine levels in preterm infants. Effect of birth asphyxia and Apgar score*. Acta Paediatrica Scandinavica. **76**(1): p. 54-9.
  112. Dawes, N.W., et al., *Fetal heart rate patterns in term labor vary with sex, gestational age, epidural analgesia, and fetal weight*. American Journal of Obstetrics & Gynecology. **180**(1 Pt 1): p. 181-7.
  113. Stark, M.J., V.L. Clifton, and I.M. Wright, *Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants*. Pediatric Research. **63**(4): p. 415-9.
  114. Stark M.J., Hodyl NA, Wright IM, Clifton V., *The influence of sex and antenatal betamethasone exposure on vasoconstrictors and the preterm microvasculature*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Oct;24(10):1215-20.
  115. Fotografien von Dr. A. Puchwein-Schwepcke, 2014
  116. ICD-10 online (WHO-Version 2016)

- 
117. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD: *Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants*. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(29–30): 489–96.
  118. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al.: *Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009*. Pediatrics 2012; 129: 1019–26.
  119. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: *Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant*. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders 2008; 517–88.
  120. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF, Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group: *Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998–2003*. Neonatology 2010; 97: 329–38.
  121. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. *Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less*. Pediatrics 2006; 117(4):1113–1121.
  122. Clyman RI, Chorne N. *Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment*. J Pediatr 2007; 150(3):216–219.
  123. Stoll BJ. *Epidemiology of necrotizing enterocolitis*. Clin Perinatol 1994 June; 21(2):205–18.
  124. Fitzgibbons, Shimaie Cross et al. *Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories*. Journal of Pediatric Surgery, Volume 44, Issue 6, 1072 – 1076
  125. Stahl A, Göpel W. *Screening and treatment in retinopathy of prematurity*. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(43): 730–5; DOI: 10.3238/arztebl.2015.0730
  126. AWMF-Leitlinie zur Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms
  127. Jobe A. Respiratory distress syndrome-new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. Adv Pediatr 1983;30:93–130.

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény für die Vergabe des Themas sowie die fachliche Anleitung und Unterstützung.

Ebenfalls danke ich ganz herzlich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Alexandra Schwepcke für ihre ausgezeichnete Betreuung und das Korrekturlesen. Ihre vielfältigen Ratschläge, ihre fachliche Unterstützung, praktischen Hinweise und ihre motivierende Unterstützung haben mir sehr geholfen.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Zuzana Mormanova und Herrn Dr. med. Florian Weber für die produktive Zusammenarbeit bedanken.

Schließlich danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Frau Susanne, die mir während des gesamten Studiums und darüber hinaus mit unermüdlicher Geduld, Unterstützung und Vertrauen zur Seite standen.

## Eidesstattliche Versicherung

Cepissak Bystrik

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit arterieller Hypotonie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 11.07.2017

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand